



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Papel de las comorbilidades en la EPOC

Role of comorbidities in COPD

Autora: María Victoria Ndongo-Ebombe Sow

Director: D. Carlos Antonio Amado Diago

Santander, Junio 2020

RESUMEN

Introducción: La EPOC es una enfermedad heterogénea que se asocia con frecuencia a exacerbaciones y comorbilidades. Estas exacerbaciones pueden influir en curso clínico de la enfermedad. Las comorbilidades también constituyen un factor pronóstico de mortalidad. Además, suponen una mayor utilización de recursos sanitarios, carga económica e impacto negativo en la calidad de vida.

Objetivo: Los objetivos del estudio son describir las comorbilidades en los pacientes con EPOC, valorar el impacto de las comorbilidades en el pronóstico de la EPOC mediante los índices de comorbilidad, así como evaluar la correlación entre los diferentes índices de comorbilidad (Índice de Charlson, Índice de Charlson Ajustado por edad, Índice COTE) con las principales variables clínicas en los pacientes con EPOC.

Metodología: Estudio de Cohortes retrospectivo realizado a través de la revisión de historias clínicas de pacientes con EPOC del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (España). Se recogieron las siguientes variables clínicas: edad, género, variables espirométricas post-broncodilatación (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC), grado de disnea según la mMRC, cumplidor o no de criterios de bronquitis crónica, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), agudizaciones e ingresos por EPOC en el año previo a la consulta, índice Charlson, índice de Charlson ajustado por edad, Índice de COTE, *COPD Assessment Test* (CAT), agudizaciones, ingresos y éxitus en el año posterior a la a la fecha de consulta.

Resultados: Se incluyeron 218 pacientes en el estudio. 157 varones (70,2%) y edad media de 69 años. Las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron la hipertensión (53,7%), dislipemia (52,9%), depresión (15,4%) y Diabetes Mellitus (13,2%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en COTE para el grupo ABCD de GOLD ($p=0,025$) y para el grado de disnea mMRC ($p=0,025$); y en el índice Charlson para el grado de disnea mMRC ($p=0,040$). El índice de Charlson es predictor de ingresos por agudización de EPOC ($p=0,030$; $RR=6,953$) pero no de agudizaciones ($p=0,097$).

Conclusión: Las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la depresión prevalecieron en nuestros pacientes con EPOC. En nuestro estudio el índice de Charlson es un factor predictor independiente de ingresos, pero no de agudizaciones. Aquellos pacientes con altas puntuaciones en el índice de Charlson tienen un riesgo de ingreso hospitalario 6,9 veces mayor que el resto.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; comorbilidad; Índice de Charlson; Índice de COTE; Ingresos por agudización EPOC

ABSTRACT

Introduction: COPD is a heterogeneous disease that is frequently associated with exacerbations and comorbidities. These exacerbations, especially if they are frequent, can influence the clinical course of the disease. Comorbidities are also a mortality prognostic factor. In addition, they represent a greater healthcare resource utilisation, economic burden and negative impact on quality of life.

Objective: The study's objectives are to describe comorbidities in patients with COPD, to assess the impact of comorbidities on the prognosis of COPD using comorbidity index, in addition to evaluate the correlation between different comorbidity index (Charlson Comorbidity Index, age-adjusted Charlson Index, COTE Index) with the main clinical characteristics in COPD patients.

Methodology: Retrospective cohort study. Patients clinical records were reviewed in Pneumology service at the Marqués de Valdecilla University Hospital in Santander (Spain). The following clinical variables were collected: age, gender, post-bronchodilation spirometric variables (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC), mMRC dyspnea score, criteria of chronic bronchitis, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), COPD exacerbations and admissions in the previous year, Charlson index, age-adjusted Charlson Index, COTE index, COPD Assessment Test (CAT), exacerbations, admissions and deaths in the year after the consultation date.

Results: 218 patients were included in the study. 157 (70.2%) males and mean age of 69 years. The most frequent comorbidities were hypertension (53.7%), dyslipidemia (52.9%), depression (15.4%) and Diabetes Mellitus (13.2%). Statistically significant differences were found in COTE for the ABCD of GOLD ($p = 0.025$) and for the score of mMRC dyspnea ($p = 0.025$); also in Charlson index for the score of mMRC dyspnea ($p = 0.040$). Charlson index is a predictor of admissions for exacerbation of COPD ($p = 0.030$; $RR = 6.953$) but not of exacerbations ($p = 0.097$).

Conclusion: Cardiovascular diseases, diabetes and depression were predominant in our patients with COPD. In our study, the Charlson index is an independent predictor of admissions, but not of exacerbations. Those patients with high scores on the Charlson index have a hospital admission risk 6,9 times greater than the rest.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; comorbidity; Charlson Index; COTE Index; admission for exacerbation of COPD

ÍNDICE

1. Introducción	5
1.1. Definición de la EPOC	5
1.2. Epidemiología	5
1.3. Etiología	5
1.4. Factores de riesgo para desarrollar la EPOC	6
1.5. Sintomatología	6
1.5.1. Importancia de las agudizaciones en la EPOC.....	7
1.5.2. Importancia de los ingresos en la EPOC.....	9
1.6. Diagnóstico.....	10
1.6.1. Índices multidimensionales.....	11
1.7. Fenotipos clínicos.....	12
1.8. Comorbilidades y EPOC.....	14
1.8.1. Clasificación de la EPOC.....	14
1.8.2. EPOC: mecanismos inflamatorios y consecuencias sistémicas.....	14
1.8.3. Comorbilidades.....	19
1.8.3.1. Enfermedades respiratorias.....	20
1.8.3.2. Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.....	21
1.8.3.3. Comorbilidad infecciosa en la EPOC.....	24
1.8.3.4. Síndrome metabólico y Diabetes Mellitus.....	25
1.8.3.5. Disfunción musculoesquelética.....	25
1.8.3.6. Cáncer de Pulmón.....	26
1.8.3.7. Anemia.....	26
1.8.3.8. Alteración psiquiátrica.....	27
1.8.3.9. Osteoporosis.....	27
1.8.3.10. Reflujo gastroesofágico.....	28
2. Hipótesis.....	28
3. Objetivos.....	28
4. Materiales y métodos.....	28
4.1. Participantes.....	29
4.2. Variables recogidas.....	30
4.3. Características clínicas.....	31
4.4. Análisis estadístico.....	31
5. Resultados.....	31
5.1. Características clínicas de los pacientes en el estudio.....	31

5.2.	Comorbilidades asociadas.....	32
5.3.	Correlaciones entre los índices de comorbilidad de la EPOC.	33
5.3.1.	Correlaciones entre variables paramétricas.....	33
5.3.2.	Correlaciones entre variables no paramétricas.....	35
5.4.	Diferencias entre grupos clínicos	36
5.5.	Charlson, Charlson ajustados por edad y COTE como factores pronósticos de agudizaciones e ingresos.....	37
6.	Discusión.....	40
6.1.	Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.....	41
6.2.	Comorbilidades asociadas.....	41
6.3.	Correlaciones entre los índices de comorbilidad de la EPOC.....	42
6.4.	Diferencias entre diferentes grupos clínicos.....	42
6.5.	Índices de comorbilidades como factores predictores de agudizaciones e ingresos	42
6.6.	Limitaciones del estudio.....	43
6.7.	Fortalezas del estudio.....	43
7.	Conclusión.....	43
8.	Bibliografía.....	44

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de la EPOC

La *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) define la EPOC como una “enfermedad heterogénea prevenible y tratable que se caracteriza por una limitación persistente al flujo aéreo que normalmente es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria acentuada y crónica de las vías espiratorias y los pulmones ante la exposición a partículas o gases nocivos. Las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen a la gravedad general en cada paciente de forma individual” (1,2).

La limitación crónica del flujo de aire que caracteriza la EPOC es causada por una mezcla de enfermedades de las vías respiratorias pequeñas (como la bronquiolitis obstructiva) y destrucción parenquimatosa (enfisema) (3).

1.2. Epidemiología

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es una de las enfermedades respiratorias con mayor impacto en morbi-mortalidad y coste sanitario (1). Supone un importante problema de salud pública (4). Actualmente, se posiciona como la cuarta causa de muerte en el mundo (5).

Datos presentados recientemente del estudio EPISCAN-II (*Epidemiologic Study of COPD in Spain*) indican que la prevalencia de la enfermedad ha aumentado hasta el 12% en los últimos 10 años. Además, este nuevo estudio indica que el infradiagnóstico de esta enfermedad es especialmente relevante en mujeres (6).

1.3. Etiología

Se ha establecido el consumo de tabaco como el principal factor de riesgo, siendo considerado por algunos autores como la única causa de la EPOC en nuestro medio. Sin embargo, existen otros factores de riesgo relevantes a nivel mundial como la exposición al humo de biomasa, siendo estos factores especialmente importantes en los países en desarrollo (7).

Consumo de tabaco

Desde 1950, se ha señalado que el tabaco es el principal agente etiológico en el desarrollo de EPOC. A través de numerosos estudios prospectivos de cohortes como el del *British Medical Research Council* (8) y del *Framingham Heart Study Offspring* (9) se ha establecido esta asociación causal (7).

Tabaquismo pasivo

El tabaquismo pasivo o también conocido como “humo ambiental de tabaco” se ha visto implicado en una proporción de casos de personas no fumadoras (7). Estudios observacionales (10) han demostrado que el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor

riesgo de EPOC aunque produzca menor riesgo de salud en comparación con los fumadores activos (7).

Quema de combustible biomasa

A nivel global, aproximadamente el 50% de todas las casas y el 90% de las casas rurales usan el combustible de biomasa (madera, carbón vegetal, otras materias vegetales y el estiércol) como su fuente principal de energía doméstica (7). En revisiones sistemáticas se ha identificado la biomasa y otros combustibles como factores de riesgo de EPOC en áreas rurales (11).

En España hay evidencias de un mayor riesgo de ingreso por EPOC en las mujeres que habían estado expuestas significativamente durante su infancia y juventud al humo de leña o de carbón. Este riesgo fue independiente del tabaquismo (12). Deben interrogarse los antecedentes de exposición al humo de leña o carbón, sobre todo en personas con obstrucción crónica al flujo aéreo, no fumadoras o con escasa exposición al tabaco (7).

1.4. Factores de riesgo para desarrollar la EPOC

Contaminación atmosférica

Los contaminantes específicos estudiados en relación con la EPOC son el ozono, las partículas en suspensión, el monóxido de carbono (CO), el dióxido de sulfuro (SO₂), el dióxido de nitrógeno (NO₂) y otros gases. La exposición a la contaminación atmosférica, sobre todo asociada al tráfico, es un factor desencadenante de exacerbaciones de la EPOC en individuos susceptibles. Se considera que la contribución de la contaminación atmosférica como causa directa de EPOC es cuantitativamente mínima (7). Un estudio reciente relaciona la exposición a largo plazo a niveles bajos de contaminación atmosférica puede contribuir al desarrollo de EPOC con una susceptibilidad mayor en personas con diabetes y asma (13).

Exposición ocupacional

Determinados polvos, gases y humos tóxicos se han identificado como factores de riesgo para desarrollar EPOC de forma independiente del tabaquismo (15). Aquellos individuos con EPOC con exposición laboral a polvos, gases o humos presentan una mayor gravedad de su EPOC comparados con los que no tienen una exposición profesional significativa (16). Estos hallazgos justifican la investigación de la exposición profesional en todos los pacientes y adoptar medidas preventivas en el lugar de trabajo (7).

Factores genéticos

La reacción inflamatoria al humo del tabaco aparece en todos los fumadores, pero sólo un 15-20% desarrollará la enfermedad. Esta observación sugiere la implicación de factores genéticos. La diferencia de prevalencia entre distintos grupos raciales y la

evidencia de agregación familiar en pacientes con inicio temprano de la EPOC respaldan la idea de predisposición genética (17).

El déficit de alfa-1-antitripsina es una enfermedad autosómica recesiva que predispone a la destrucción y pérdida acelerada de parénquima pulmonar y contribuye al desarrollo de enfisema. Se estima que es responsable del 1% de los casos de EPOC y del 2-4% de los enfisemas. Es necesario el diagnóstico precoz para iniciar un tratamiento específico con la infusión intravenosa de alfa-1-antitripsina exógena (18). Por lo tanto, todo paciente con EPOC debe tener al menos una determinación de sus concentraciones plasmáticas de alfa-1-antitripsina para descartar esta deficiencia (7).

1.5. Sintomatología

La limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea y, por lo general, es progresiva. La EPOC suele presentarse con otros síntomas respiratorios como la tos crónica acompañada o no de expectoración (7). Presenta sibilancias y opresión en el pecho variable. La EPOC grave puede asociar síntomas como la fatiga, la pérdida de peso y la anorexia (3).

Se caracteriza también por la frecuente presencia de comorbilidades que pueden contribuir a la gravedad de la enfermedad en algunos pacientes (7). Pueden presentar empeoramiento agudo de sintomatología respiratoria, conocido como exacerbaciones (3).

1.5.1. Agudizaciones en la EPOC

La exacerbación aguda de la EPOC (EAEPOC) se define como el empeoramiento brusco y mantenido en el curso evolutivo del paciente, más allá de los cambios diarios que puede sufrir en situación estable y que requiere una modificación del tratamiento habitual. Clínicamente se produce un incremento de los síntomas respiratorios: aumento de la disnea, aumento de la tos o cambios en el esputo con aumento de su producción y/o de su purulencia (2).

Los pacientes con EPOC experimentan de media 1-4 exacerbaciones/año (19). Aunque la distribución es muy variable, algunas personas no presentan estos episodios, mientras que otras lo hacen de manera repetida (fenotipo agudizador) (20).

Los principales agentes etiológicos de las EAEPOC son las infecciones bacterianas, virales, o una combinación de ambas (21). En el 50% se aíslan con mayor frecuencia organismos bacterianos, entre ellos: *Haemophilus Influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella Catharralis* (22). El 30% de las exacerbaciones infecciosas están ocasionadas por agentes virales, de los cuales el más frecuente es el *Rhinovirus*. Un 20% se debe a bacterias atípicas como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila* (23). Existen otros factores que pueden inducir un deterioro clínico importante en los pacientes con EPOC, como la contaminación ambiental, cambios en la medicación y la presencia de comorbilidades (1).

En la mayoría de los casos la determinación de EAEPOC será clínica, salvo en aquellos pacientes con agudizaciones graves o muy graves en los que está indicado un análisis de esputo. Los criterios de Anthonisen se usan en la aproximación diagnóstica de las agudizaciones que precisan antibioterapia. Para ello se deben cumplir al menos dos de los siguientes criterios: aumento de disnea, purulencia en el esputo o aumento del volumen del esputo. Sin embargo, de los tres criterios recomendados, el que mejor predice la infección bacteriana es el cambio en la coloración del esputo (purulencia) (24).

Dependiendo de la gravedad de la exacerbación (leve, moderada, grave), el tratamiento se podrá manejar en el ámbito ambulatorio (80%) o en el medio hospitalario (3). En todos los casos, se empleará tratamiento broncodilatador mientras que el uso de antibioterapia, corticoides sistémicos, oxigenoterapia, ventilación asistida, rehabilitación pulmonar o el tratamiento de la propia comorbilidad se modificarán según las características de la propia comorbilidad (25).

Las EAEPOC tienen gran importancia en la evolución de la EPOC ya que pronostican un deterioro más rápido de la función pulmonar y una mortalidad mayor (4).

Repercusión en los síntomas respiratorios

Durante las agudizaciones además del incremento de sintomatología respiratoria, pueden asociarse otros síntomas que van a influir en la gravedad de la EAEPOC, como la fiebre, signos y síntomas derivados de la hipoxemia e hipercapnia (cefalea, cianosis, disminución del nivel de conciencia, acidosis respiratoria) y síntomas derivados de la descompensación de comorbilidades (edemas, ortopnea, disnea paroxística nocturna), e incluso parada cardiorrespiratoria (26).

Las consecuencias clínicas de las exacerbaciones no sólo se limitan al episodio agudo, sino que tienen consecuencias clínicas a largo plazo, especialmente en la disnea y la capacidad de ejercicio. Se ha descrito que durante las exacerbaciones los pacientes tenían un deterioro mayor en el grado de disnea medido por la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC). Aquellos que tengan exacerbaciones frecuentes (más de una exacerbación), tendrán un mayor empeoramiento de su disnea según la escala mMRC, correspondiendo a un 16% frente a los que solamente tengan una exacerbación, en cuyo caso el deterioro de su disnea según la escala mMRC será 7,9%. Existe un deterioro en la capacidad de ejercicio medido por la prueba de marcha de los 6 minutos en los pacientes exacerbadores (27). El deterioro clínico puede ser parcialmente revertido con rehabilitación pulmonar (28).

Repercusión en la función pulmonar

El cuadro inflamatorio asociado a las EAEPOC produce un deterioro del grado de obstrucción, lo que se traduce en la espirometría como una caída del FEV₁. Esta deterioro funcional se produce en el momento agudo y se mantiene a largo plazo (26). Se ha demostrado que una mayor tasa de descenso del FEV₁ en aquellos pacientes que presentan un mayor número de exacerbaciones, independientemente del hábito

tabáquico (29).

Por otro lado, los enfermos con EPOC más exacerbadores presentan una colonización bacteriana mayor de la vía aérea, lo que implicaría una mayor inflamación crónica de la vía aérea. Esta alteración podría ser la causa de un mayor descenso en el FEV₁ de los pacientes agudizadores (30).

Repercusión en la calidad de vida

La calidad de vida en los pacientes con EPOC se ve afectada por la concurrencia de múltiples factores, entre ellos, la limitación al esfuerzo, los síntomas y la personalidad del paciente (31). La EAEPOC supone un empeoramiento de la calidad de vida. Se han descrito dos etapas de recuperación tras una exacerbación: rápida y lenta. Una primera fase de recuperación rápida, seguida de una lenta que, si coincide con el instauración de una nueva agudización de la enfermedad, tiende a retrasarse y no se puede llegar a completar, impidiendo la recuperación completa (32).

Repercusión económica

Las agudizaciones por EPOC suponen un gasto económico importante, sobre todo aquellas que precisan ingreso (26). Este gasto proviene directamente del consumo de recursos sanitarios, la medicación y la oxigenoterapia; e indirectamente de la abstinencia laboral, la pérdida de productividad y/o el coste de cuidadores (33).

La repercusión económica está directamente relacionado con la gravedad de la enfermedad, la edad y el nivel asistencial (34).

Repercusión en la morbilidad y los ingresos

Se ha demostrado que las agudizaciones constituyen una de las principales causas de morbilidad en los pacientes con EPOC (35). En los pacientes con EPOC grave y muy grave, son la principal causa de mortalidad a nivel mundial (36).

El número de agudizaciones se relaciona con un incremento significativo de la mortalidad, siendo una de las variables que incluye el BODEx. El BODEx es uno de los índices pronósticos de la EPOC más utilizados. Este índice establece que los pacientes que presentan bajo índice de masa corporal, una mayor sensación de disnea, un menor porcentaje de FEV₁ o más de 2 agudizaciones presentan una mayor mortalidad, y por lo tanto se debería valorar la posibilidad de incluir a estos pacientes en programas de trasplante pulmonar (37).

1.5.2. Ingresos en la EPOC

Las exacerbaciones graves de la EPOC pueden precisar ingreso hospitalario para su manejo terapéutico (3). Las hospitalizaciones por EAEPOC tienen un gran impacto en la progresión de la enfermedad y generan un alto gasto sanitario (26).

Las guías internacionales de manejo de la EPOC proponen tener en cuenta una serie de variables clínicas para la toma de decisión de ingresar a un paciente con EAEPOC (3):

- Síntomas graves: empeoramiento súbito de la disnea en reposo, frecuencia respiratoria elevada, confusión, somnolencia.
- Insuficiencia respiratoria aguda, aparición de nuevos signos físicos (cianosis, edema periférico...).
- Falta de respuesta de una exacerbación al tratamiento médico inicial.
- Presencia de comorbilidades graves (insuficiencia cardíaca, arritmias de nueva aparición, etc.).
- Apoyo domiciliario insuficiente.

El pronóstico a largo plazo después de la hospitalización por exacerbación de la EPOC es malo (38). Los pacientes hospitalizados por EAEPOC tienen una mayor tasa de mortalidad debido a la combinación de múltiples factores: la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo, la presencia de comorbilidades, la gravedad de las exacerbaciones, peor calidad de vida, peor función pulmonar y menor capacidad de ejercicio (23).

De modo que los ingresos conllevan a un mayor deterioro de todas las variables clínicas y pronósticas de la EPOC que el descrito en agudizaciones moderadas, con importantes implicaciones sobre los síntomas, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, agudizaciones futuras y la mortalidad (26).

1.6. Diagnóstico

La sospecha diagnóstica tiene lugar ante un adulto fumador o exfumador de más de 10 paquetes-año, que presenta síntomas respiratorios. La realización de una espirometría permitirá confirmar el diagnóstico al resultar un cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) tras la prueba broncodilatadora inferior a 0,7 (39).

Los objetivos de la evaluación de la EPOC para guiar la terapia son: 1) determinar el nivel de limitación del flujo de aire; 2) definir su impacto en el estado de salud del paciente y; 3) identificar el riesgo de eventos futuros como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte (3). Para lograr estos objetivos, en la evaluación de la EPOC se deben considerar por separado los siguientes aspectos de la enfermedad (3):

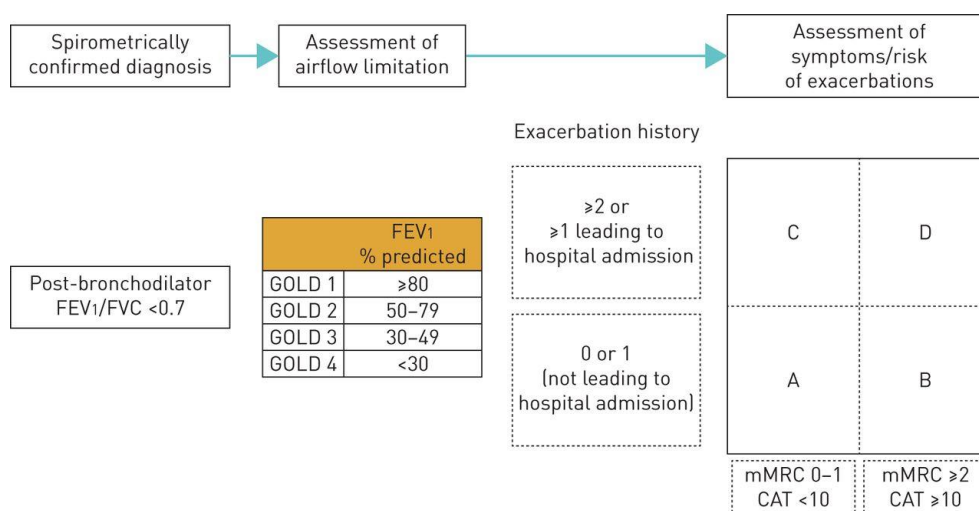
- Presencia y gravedad de la anormalidad espirométrica.
- Naturaleza actual y magnitud de los síntomas.
- Historia/riesgo futuro de exacerbaciones
- Presencia de comorbilidades.

La severidad de la limitación de flujo aéreo se determina mediante el FEV₁ (40). La clasificación más actual es la establecida por las guías GOLD: estadio I FEV₁ > 80% (leve), estadio II FEV₁ 50-80% (moderado), estadio III FEV₁ 30-50% (grave) y estadio IV FEV₁ < 30% (muy grave) (2,41).

En cuanto a la evaluación de los síntomas, en la práctica clínica se usa el cuestionario *COPD Assessment Test* (CAT) y el registro del grado de disnea mediante la escala del *modified Medical Research Council* (mMRC) (3). El mejor predictor de exacerbaciones frecuentes (definidas como ≥2 exacerbaciones por año) es un historial anterior de eventos tratados (42).

La estadificación más reciente de la GOLD usa la combinación de la evaluación sintomática con la clasificación espirométrica y/o riesgo de exacerbaciones: categoría A (riesgo bajo, síntomas leves), B (bajo riesgo, más síntomas), C (riesgo alto, síntomas leves) o D (riesgo alto, más síntomas) (2). La evaluación se ilustra en la **figura 1**.

Figura 1. Evaluación ABCD de la guía GOLD (2).



FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC: modified Medical Research Council; CAT: COPD Assessment Test.

1.6.1. Índices multidimensionales

Marcadores pronóstico

Para predecir el pronóstico de la EPOC se utiliza el índice BODE, que incorpora el índice de masa corporal (IMC), el grado de obstrucción pulmonar (FEV₁), el grado de disnea (mMRC) y la capacidad de ejercicio evaluada mediante la prueba de distancia (T6MM). Además de este índice, se emplean otros como el índice BODEx, que reemplaza el T6MM por las exacerbaciones. De este modo, el BODEx es un índice más sencillo para determinar el pronóstico de la enfermedad (43).

Índices de medición de las comorbilidades

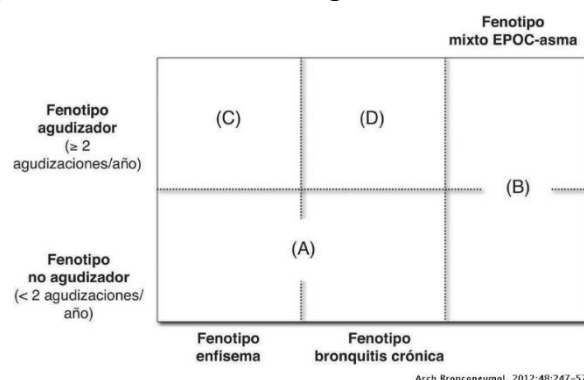
Para la evaluar la severidad y el riesgo de mortalidad de las comorbilidades acompañantes se utilizan otros índices tanto específicos para la EPOC, como es el COTE como no específicos de la EPOC como son el índice de Charlson (ICC) y el índice de Charlson ajustado por edad (ICCa). El índice de Charlson (ICC), mide las enfermedades más comunes de la EPOC, sin embargo, no mide la edad. Por ello, se ha validado el Índice de Charlson ajustado por edad (ICCa) (44).

1.7. Fenotipos clínicos

La EPOC es una enfermedad muy heterogénea, de modo que no es posible describirla utilizando solo el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo. Para referirse a las formas clínicas de la EPOC, se emplea el término de fenotipo. Un grupo de expertos internacional ha definido fenotipo de la EPOC como «aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)» (45).

La guía española de manejo de la EPOC (GesEPOC) identifica 4 fenotipos clínicos (**Figura 2**) con tratamiento diferencial: no agudizador, mixto EPOC-asma, agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica. La importancia de establecer estos fenotipos está dirigida al establecimiento de tratamientos más individualizados según las características clínicas de los pacientes. La base del tratamiento farmacológico de la EPOC es la broncodilatación, a la que se añaden diversos fármacos según el fenotipo clínico y la gravedad. La gravedad se establece a través de las escalas multidimensionales BODE/BODEx (7,46).

Figura 2. Fenotipos clínicos de la EPOC según la Guía GesEPOC (7).



Fenotipo agudizador

Se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente 2 o más agudizaciones moderadas o graves al año, que precisan al menos tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde la finalización de la exacerbación previa o 6

semanas desde el inicio de la misma en los casos donde no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo episodio de un fracaso terapéutico previo (7).

Es importante la identificación mediante la entrevista clínica de los pacientes con fenotipo agudizador ya que pueden tener indicación de tratamiento antiinflamatorio añadido a los broncodilatadores. Las agudizaciones frecuentes se pueden presentar en cualquiera de los 3 fenotipos: enfisema, bronquitis crónica o mixto EPOC-asma (7).

Fenotipo mixto EPOC-asma

El fenotipo mixto en la EPOC se define como una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción (47).

La Sociedad Española de Aparato Respiratorio (SEPAR) ha definido unos criterios que se presentan en la **tabla 1** para el diagnóstico de fenotipo mixto. Para el diagnóstico se deben cumplir 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores (48).

Tabla 1. Criterios fenotipo mixto.

Criterios mayores	Criterios menores
Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV ₁ > 15% y 400mL)	Cifras elevadas de IgE total
Eosinofilia en esputo	Antecedentes personales de atopia
Antecedentes personales de asma	Prueba broncodilatadora positiva en al menos 2 ocasiones (incremento del FEV ₁ > 12% y >200mL)

IgE: inmunoglobulina E. FEV₁: *forced expiratory volume in 1 s*

Fenotipo enfisema

El fenotipo enfisema define a los pacientes con EPOC que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes, y además diagnóstico radiológico (mediante tomografía computerizada de tórax de alta resolución) y funcional de enfisema (hiperinsuflación con disminución de la capacidad de difusión pulmonar -DLCO-). Los pacientes con fenotipo enfisema presentan una tendencia a un menor índice de masa corporal. El fenotipo enfisema suele tener menos agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, salvo aquellos casos con formas más graves, predictores de mal pronóstico (49,50).

Fenotipo bronquitis crónica

La bronquitis crónica se definió por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por la *American Thoracic Society* (ATS) como la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos. El fenotipo

bronquitis crónica identifica al paciente con EPOC en el cual la bronquitis crónica es el síndrome predominante (51). La hipersecreción bronquial en la EPOC se ha asociado a una mayor inflamación en la vía aérea y mayor riesgo de infección respiratoria, lo que puede explicar que los pacientes con bronquitis crónica tengan una mayor frecuencia de agudizaciones que los pacientes sin expectoración crónica (52).

1.8. Comorbilidades y EPOC

Las comorbilidades juegan un papel muy importante en la EPOC por diferentes razones. En primer lugar, pueden compartir mecanismos fisiopatológicos similares con la EPOC. En segundo lugar, tienen un impacto significativo en el estado de salud, uso de la asistencia sanitaria e ingresos hospitalarios en los pacientes con EPOC. En tercer lugar, la mortalidad por comorbilidades asociadas como enfermedades cardiovasculares o neoplasias, puede ocurrir antes que por causas respiratorias. La comprensión de los grupos de comorbilidades puede ser útil para mejorar el fenotipo de la EPOC con implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas (1).

1.8.1. Clasificación de las comorbilidades

Tradicionalmente, las comorbilidades de la EPOC han sido clasificadas por los autores en diferentes grupos usando una aproximación clinicopatológica de las enfermedades humanas. Sin embargo, se ha propuesto recientemente una clasificación basada en mecanismos patológicos comunes. Esta clasificación nos permitiría una mejor comprensión de su patobiología y, consecuentemente, tratamiento y resultados (1,53):

- Basada en la inflamación/Respuesta inmune: asma, neumonía, idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, cardiopatía isquémica, osteoporosis, disfunción musculo-esquelética y síndrome metabólico.
- Apoptosis/Necrosis/Degeneración: enfermedad cardiovascular, neoplasias, síndrome metabólico, osteoporosis, disfunción musculo-esquelética, sarcopenia y reflujo gastroesofágico.
- Trauma y reparación/proliferación celular y neoplasia/ fibrosis: neoplasias, disfunción musculo-esquelética
- Trombosis/hemorragia: embolismo pulmonar, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular
- Desconocido: depresión, insuficiencia renal crónica

1.8.2. EPOC: Mecanismos inflamatorios y consecuencias sistémicas

La inflamación es un punto clave en el desarrollo de la EPOC. Esta inflamación aparece en todos los fumadores, sin embargo, en los pacientes con EPOC existe una respuesta inflamatoria exagerada del organismo que acaba por alterar la fisiopatología del aparato respiratorio (17).

La inflamación de la EPOC se caracteriza por el aumento del número de macrófagos, linfocitos T y linfocitos B, junto con el incremento de neutrófilos. La respuesta inflamatoria en la EPOC implica sistemas de respuesta innata y respuesta adaptativa que están vinculadas a través de la activación de las células dendríticas. Además, en la EPOC hay un aumento de células inflamatorias y estructurales de las vías aéreas que secretan múltiples mediadores inflamatorios. El cuadro inflamatorio persiste incluso en aquellos que han dejado de fumar, lo cual sugiere que estos mecanismos puedan ser autoperpetuados, aunque aún no han sido clarificados (54).

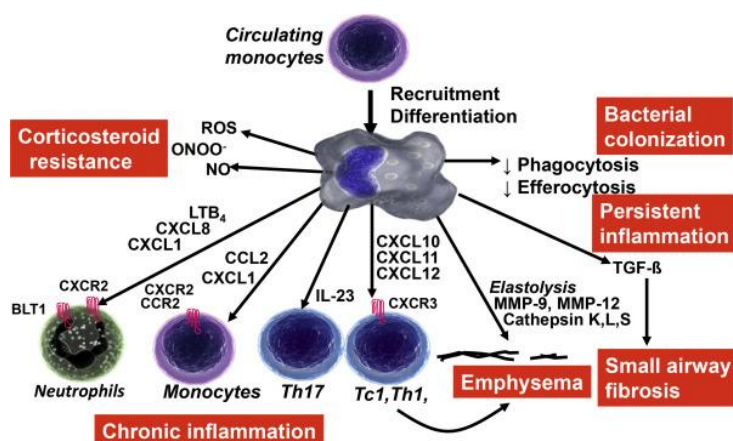
La inflamación pulmonar es una respuesta común en la EPOC y en el asma, sin embargo, hay diferencias significativas tanto en el lugar como en la naturaleza de la respuesta inflamatoria. Por un lado, la EPOC se caracteriza por una afectación predominantemente de las vías aéreas periféricas y el parénquima pulmonar, mientras que en el asma hay afectación inflamatoria de todas las vías aéreas (particularmente las más proximales), pero normalmente sin afectación del parénquima pulmonar. Por otro lado, en la EPOC aparece un estrechamiento de los bronquiolos, fibrosis e infiltración de macrófagos y linfocitos T, principalmente CD8+. Mientras que en el asma hay un aumento de mastocitos, linfocitos T CD4+ y eosinófilos. La inflamación periférica en la EPOC podría explicar por qué se asocia la inflamación sistémica con la EPOC y no con el asma, donde la inflamación se localiza en las vías aéreas y pueda no tener fácil acceso a la circulación sistémica (54).

Células inflamatorias

El humo del tabaco activa los macrófagos, cuya presencia es hasta 10 veces mayor en las vías aéreas, parénquima y lavado broncoalveolar de los pacientes con EPOC y su concentración se correlaciona con la gravedad de la EPOC. Los macrófagos liberan mediadores inflamatorios (**Figura 3**) como TNF- α , la interleucina (IL)-8, la proteína quimiotáctica de los monocitos-1 (MCP-1), el leucotrieno B₄ o especies reactivas de oxígeno (ROS), además de proteasas como las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP-2, MMP-9, MMP-12), y catepsinas K, L y S, que generan proteólisis contribuyendo al desarrollo de enfisema. Los pulmones de los fumadores sin EPOC también muestran mayor número de macrófagos, probablemente secundario a la liberación de quimiocinas quimiotácticas de los monocitos como la MCP-1. Sin embargo, los macrófagos en los pacientes con EPOC presentan mayor activación, producen más proteínas inflamatorias y tienen mayor capacidad elastolítica que los de fumadores sin EPOC (17).

Por otro lado, la fagocitosis bacteriana está reducida lo cual favorece que se establezca una colonización crónica de las vías aéreas bajas por bacterias como *Haemophilus Influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*. Esta colonización crónica puede predisponer a las exacerbaciones agudas y a un aumento en el riesgo de desarrollo de neumonías adquiridas en la comunidad en los pacientes con EPOC (54).

Figura 3. Papel de los macrófagos alveolares en la EPOC (54).



Las células epiteliales son importantes para la defensa de las vías aéreas, son productoras de moco y secretan antioxidantes, antiproteasas y defensinas. Son activadas directamente por el humo del tabaco y otros irritantes inhalados, como el humo derivado de la combustión de biomasa. Liberan mediadores inflamatorios, incluyendo factor estimulante de colonias granulocíticas (GM-CSF), IL-6, IL-8, IL-1β y TNF-α que inician la cascada inflamatoria. Las células epiteliales en las vías aéreas pequeñas secretan al factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), responsable de la inducción de fibrosis local. El consumo de tabaco y otros agentes nocivos pueden deteriorar estas respuestas, aumentando la susceptibilidad de infección (17,54). Es también posible que el propio humo del tabaco dañe las células epiteliales bronquiales y genere nuevos autoantígenos que desencadenen la respuesta inmunológica e inflamatoria, y se ha llegado a postular la posibilidad de que la EPOC sea una enfermedad autoinmunitaria (17,55).

Los neutrófilos se encuentran elevados en el esputo de los pacientes con EPOC y se relaciona con la gravedad de la EPOC, así como la rapidez de la pérdida de función pulmonar. Tienen la capacidad de secretar proteasas, incluidas la elastasa de los neutrófilos, cathepsina G, proteasa 3, así como MMP-8 y MMP-9. Estas proteasas intervienen en la destrucción alveolar y estimulan la secreción de moco (17).

Las células dendríticas juegan un papel central en la iniciación de la respuesta inmune innata y adaptativa. El pulmón está expuesto a antígenos y patógenos ambientales por lo que dispone de una amplia red de células dendríticas localizadas cerca de la superficie. Las células dendríticas reconocen la entrada de sustancias extrañas inhaladas y pueden activar a una gran variedad de células inmunes e inflamatorias, incluyendo macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y linfocitos B. De modo que las células dendríticas juegan un papel importante en la respuesta pulmonar al humo del tabaco y otros agentes nocivos inhalados (54).

En la mucosa bronquial de los pacientes con EPOC predominan los linfocitos T, principalmente CD8+. También hay un aumento de las células TCD4+ en pacientes con

EPOC, sobre todo en fases avanzada. Aunque no se conoce bien el mecanismo por el que se acumulan dichas células, hay relación entre el número de linfocitos T, la destrucción alveolar y el grado de obstrucción del flujo aéreo. Se ha señalado que la presencia de linfocitos T podría diferenciar entre los fumadores que desarrollan EPOC y los que no la desarrollan. Las células T en las vías aéreas periféricas de dichos pacientes muestran una expresión aumentada de CXCR3, un receptor activado por la proteína 10 inducible por interferón. La expresión de dicha proteína 10 está aumentada en células del epitelio bronquial, lo que podría contribuir a la acumulación de células CD8+. No se conoce con exactitud qué papel desempeñan los linfocitos T, aunque se supone que podrían activar diversas vías apoptóticas a través de la liberación del TNF- α , perforinas y granzimas (17,54).

Proteasas-antiproteasas

La inflamación inducida por el humo de tabaco puede producir la liberación de proteasas, que en condiciones normales, quedan contrarrestadas por un incremento de antiproteasas en cantidad suficiente para evitar el daño en el pulmón. Sin embargo, en la EPOC la producción de antiproteasas puede ser inadecuada para neutralizar los efectos de las proteasas, probablemente debido a polimorfismos genéticos que alteran la función o la cantidad de estas enzimas (17) .

El enfisema se origina a partir de la degradación de la matriz extracelular del pulmón. Esta matriz está compuesta por fibras elásticas mayoritariamente de colágeno tipo IV, proteoglucanos y elastina. Principalmente, la degradación de la elastina es la que da lugar a la formación del enfisema. La alfa-1-antitripsina inhibe la elastasa de los neutrófilos, por lo que su déficit explicaría el desarrollo de enfisema en los pacientes con deficiencia de esta enzima (17).

Las metaloproteinasas (MMP) derivan de los macrófagos, neutrófilos y células epiteliales. MMP-9 es la enzima predominante, capaz de producir elastólisis pero también estimula la inflamación neutrofílica. MMP-12 interviene en la mediación de la inflamación producida por el humo del tabaco, actúa induciendo la liberación de TNF- α de los macrófagos, y dando lugar a la activación endotelial, atracción de neutrófilos al pulmón y digestión de la matriz intersticial por las proteasas derivadas de los neutrófilos (17,54).

Estrés oxidativo

El humo del tabaco es una fuente de radicales libres. Se calcula una cantidad de 10^{17} moléculas oxidantes por cada inhalación de un cigarrillo. Además del tabaco, los macrófagos alveolares y los neutrófilos de los fumadores liberan más radicales de oxígeno que los de los no fumadores. Por otro lado, las frecuentes exacerbaciones, en gran parte debidas a infecciones, pueden contribuir al reclutamiento y la activación de células fagocíticas al pulmón y aumentar la carga oxidativa (17).

El estrés oxidativo juega un papel clave en la inflamación, incluso en los exfumadores (54). Los oxidantes pueden lesionar al pulmón por varios mecanismos. Por un lado, reduce la actividad de las antiproteasas como la alfa-1-antitripsina y el inhibidor de proteasas secretado por leucocitos (SLPI), en pacientes fumadores y con EPOC. Los oxidantes podrían ser responsables directos del daño en las vías aéreas mediante la hipersecreción mucosa, edema alveolar y broncoconstricción. Además, el estrés oxidativo provoca la activación del NF- κ B y la transcripción de mediadores de la inflamación, como el TNF- α y la IL-8 (17). Por otro lado, el estrés oxidativo y la formación de peroxinitrito (ONOO^-), mediante la inactivación de enzimas con función antiinflamatoria, como las histona deacetilasas (HDAC), podrían ser responsables de la resistencia a corticoesteroides y la respuesta inflamatoria amplificada. También se ve reducida la actividad y expresión de sirtuina-1, molécula clave para la reparación que está implicada en el envejecimiento. Su reducción explica la respuesta acelerada al envejecimiento vista en la EPOC. Igualmente, el estrés oxidativo también puede predisponer al cáncer de pulmón, a través de la activación de factores de crecimiento y el daño de la vía DNA. El estrés oxidativo induce la formación de proteínas carboniladas, que pueden ser antigénicas y estimular la producción de autoanticuerpos en los pacientes EPOC (56). En los pacientes con EPOC, particularmente en estadios severos, se ha encontrado anticuerpos anti-proteína carbonilada y anticuerpos anticélulas endoteliales (54).

Inflamación sistémica en la EPOC

En la EPOC, particularmente en estadios severos y durante exacerbaciones, se han encontrado evidencias de que la inflamación periférica se extiende a la circulación, dando lugar a un aumento en las citoquinas circulantes, quimiocinas y proteínas de fase aguda (proteína C reactiva y amiloide sérico A) e incremento de leucocitos (54).

La inhalación de partículas durante una fase aguda conduce a la activación de macrófagos alveolares que produce un aumento de citoquinas (IL-1 β , IL-6) y del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Estas citoquinas alcanzan la circulación sistémica y desencadenan una respuesta en la médula ósea, que aumenta leucocitos y plaquetas. También se encuentra aumentada la proteína C reactiva (PCR) en el plasma de los pacientes EPOC, sobre todo durante las exacerbaciones secundarias a causas virales o bacterianas (54). Sus altas concentraciones dos semanas después de la exacerbación predice la probabilidad de una recurrencia (57). El incremento de fibrinógeno en plasma se correlaciona con un empeoramiento de FEV₁ y mayor riesgo de hospitalización (54).

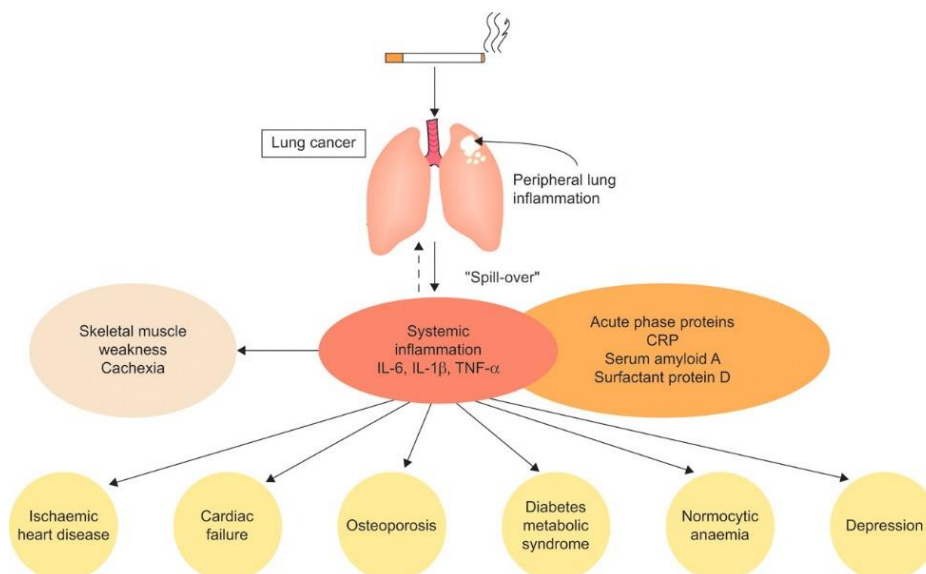
El amiloide sérico A (SAA) está implicado en la respuesta inmune innata contra infecciones bacterianas, pero también tiene efectos pro inflamatorios, como la activación de células epiteliales, neutrófilos, monocitos y células Th17 (54).

La IL-6 tiene efectos proinflamatorios y estimula el incremento de proteínas de fase aguda. Las concentraciones elevadas de IL-6 se asocian con otras comorbilidades, como

la cardiopatía isquémica, la diabetes y osteoporosis. Además, hay evidencias de que junto con otras citoquinas como TNF- α esté asociado con la debilidad músculo-esquelética. En pacientes de edad avanzada con y sin obstrucción de vías aéreas, las concentraciones plasmáticas de IL-6 están relacionadas con la disminución de la fuerza muscular medido por la fuerza en el músculo cuádriceps y la capacidad ejercicio (54).

Los componentes de esta inflamación sistémica (**Figura 4**) pueden explicar las manifestaciones sistémicas de la EPOC y puede empeorar las comorbilidades (54). En un amplio estudio poblacional, la inflamación sistémica se asoció con un riesgo de dos a cuatro veces mayor de enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer de pulmón y neumonía, pero no con depresión (58). Además, supone una mayor predisposición a debilidad musculo-esquelética y enfermedades metabólicas y óseas (54).

Figura 4. Inflamación sistémica como mecanismo común de la comorbilidad en la EPOC. La inflamación pulmonar periférica puede causar un "derrame" de citocinas, como IL-6, IL-1 β y TNF- α , en la circulación sistémica, lo que puede aumentar las proteínas de fase aguda como Proteína C reactiva (PCR). La inflamación sistémica puede conducir a atrofia del músculo esquelético y caquexia y puede iniciar y empeorar las condiciones comórbidas. (59)



1.8.3. Comorbilidades

Las comorbilidades se distinguen de las consecuencias sistémicas de la EPOC; por definición éstas últimas son consecuencias directas de la enfermedad. En algunos casos es complicado diferenciar qué trastornos son consecuencia directa de la propia EPOC y cuáles son producidos por procesos fisiopatológicos completamente distintos. El ejemplo típico de una comorbilidad de un paciente con EPOC sería la cardiopatía isquémica, mientras que una consecuencia sistémica sería el *cor pulmonale* (1).

Entre las manifestaciones mejor conocidas se encuentran las enfermedades cardiovasculares, la desnutrición que implica principalmente la atrofia y disfunción osteo-muscular, osteoporosis, anemia, aumento del reflujo gastroesofágico, depresión y ansiedad (1).

La mortalidad debida a la existencia de comorbilidades, tales como enfermedades cardiovasculares, pueden ocurrir antes que por causas respiratorias (1). Sobre todo, los pacientes con EPOC leve o moderada tienen una alta mortalidad cardiovascular, en cambio los que tienen EPOC grave o muy grave presentan mayor mortalidad debido a la EPOC (60).

1.8.3.1. Enfermedades respiratorias

En la EPOC pueden coexistir otras patologías respiratorias que complican el curso de la enfermedad, como el asma, la neumonía, el embolismo pulmonar, la hipertensión pulmonar, el síndrome de la apneas-hipopneas del sueño (SAHS) y el cáncer de pulmón (54).

El asma coexiste en una proporción de pacientes con EPOC, sobre todo en ancianos (1). En base a los criterios establecidos por la SEPAR (**Tabla 1**) para el diagnóstico del fenotipo mixto, la GesEPOC recomienda un tratamiento basado en los corticoides inhalados para este subgrupo de pacientes (61).

La asociación entre EPOC y Fibrosis Pulmonar Idiopática es cada vez más conocida. Se estima una prevalencia del 6% en los pacientes con EPOC. Además, es un predictor independiente de mortalidad (1).

Los pacientes con EPOC y neumonía tienen una aparición brusca de los síntomas, mayor severidad de la enfermedad, estancia más larga, mayor tasa de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y mayor mortalidad (1).

Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación común de la EPOC con una prevalencia estimada de 20-63%. Se define como un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) por encima de 25 mmHg, medida por cateterismo cardíaco derecho. La severidad de la presión pulmonar suelen ser de leve a moderada, aunque hay una pequeña proporción de pacientes que desarrollan hipertensión pulmonar grave desproporcionada con el grado de obstrucción de las vías aéreas (62).

La contribución de la inflamación sistémica a la HAP en pacientes con EPOC aún no está clara. Entre los factores que influyen en su desarrollo se incluyen la hipoxemia crónica y el remodelado vascular (63). Se sugiere que el acontecimiento inicial para el desarrollo de la HAP en la EPOC podría ser una lesión endotelial por el humo de tabaco con la posterior reducción de la expresión de la óxido nítrico sintasa y prostaciclina sintasa endotelial (64). Con la progresión de la enfermedad, tanto la hipoxemia sostenida como

la inflamación inducen un mayor remodelado vascular, contribuyendo a la vasoconstricción pulmonar (65). La disminución de la retracción elástica del pulmón y la hiperinsuflación dinámica (consecuencias del enfisema grave) pueden ser también responsables del desarrollo de hipertensión pulmonar y de la consiguiente disfunción ventricular derecha (63).

Entre las opciones terapéuticas disponibles, la oxigenoterapia limita la progresión de la hipertensión pulmonar en los pacientes hipoxémicos con EPOC. Por otra parte, los agentes vasodilatadores no tienen una utilidad clara (63).

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño

La EPOC y el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) representan dos de los trastornos respiratorios crónicos más prevalentes. La coexistencia de ambos trastornos (conocida como síndrome de superposición) tiene peor hipoxemia nocturna e hipercapnia que la EPOC y el SAHS por separados. La hipertensión pulmonar es más prevalente en los pacientes con síndrome de superposición probablemente por el mayor grado de hipoxemia (66).

Las enfermedades cardiovasculares son las principales comorbilidades en ambas entidades. En el SAHS se encuentran niveles elevados de PCR e IL-6, IL-8, TNF- α y estrés oxidativo debido a la hipoxia intermitente. La inflamación juega un papel en el desarrollo de placas ateroscleróticas mediante la activación del factor inducible por hipoxia (HIF-1) que estimula la angiogénesis (66). A su vez, junto con el estrés oxidativo producen disfunción endotelial. Los macrófagos ingieren lípidos oxidados para formar células espumosas. Estas células se juntan para formar un acúmulo de lípidos, que será el componente central de la placa aterosclerótica inicial (65,67). La EPOC también aumenta la actividad elastolítica y la degradación del tejido conectivo, éste último provoca rigidez arterial. La combinación de estos mecanismos promueve el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares (66).

El tratamiento adecuado con la CPAP (presión positiva continua en las vías aéreas respiratorias), reduce la morbimortalidad (66).

1.8.3.2. Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de hospitalización y de muerte de los pacientes con EPOC leve-modelado (68). La prevalencia de las enfermedades cardiovasculares se encuentra entre un 20-22% en los pacientes con EPOC, mientras que en la población general encontramos una prevalencia del 9% (68). Entre ellas se incluyen la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades cerebrovasculares, arritmias e hipertensión arterial (1).

Debido a la relación anatómica y funcional que existe entre los pulmones y el corazón, cualquier disfunción en uno de los órganos puede tener consecuencias en el otro. Se establecen dos tipos asociación: por un lado, comparten factores de riesgo similares

como el tabaco o la edad; por otro lado, la disfunción pulmonar puede implicar un deterioro funcional del corazón, como la hipertensión pulmonar y la consecuente disfunción ventricular debido a las sobrecargas en el ventrículo derecho (59). Además, influyen otros factores como la inflamación sistémica, la disfunción endotelial, la degradación del tejido conectivo y el estrés oxidativo (69).

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es la principal comorbilidad cardiovascular en la EPOC. En el estudio ECLIPSE -uno de los más importantes estudios relacionados con las comorbilidades de la EPOC y la caracterización fenotípica de los pacientes- se reporta un 9% de 2164 pacientes con EPOC comparado con el 3% de los 333 pacientes del grupo control perteneciente a la población general (70).

El factor que más parece influir en la patogénesis de la EPOC y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la presencia de inflamación sistémica. Las placas ateroscleróticas muestran una inflamación local similar al de los pulmones periféricos de pacientes con EPOC (59). La PCR, es un marcador de inflamación sistémica, predictor de eventos cardiovasculares e independiente de los factores de riesgo tradicionales. El tratamiento con estatinas reduce significativamente los niveles de PCR (71).

Existe una correlación entre la función pulmonar deteriorada (FEV_1) y la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En el *Lung Health Trial*, que incluyó a casi 6.000 pacientes con un seguimiento de 14 años, el FEV_1 fue un predictor independiente de la probabilidad de morir por un infarto de miocardio (72).

Insuficiencia cardíaca

El estudio ECLIPSE estudió la prevalencia de la insuficiencia cardíaca, define que está presente en el 7% de los pacientes y aumenta su prevalencia en aquellos con un mayor grado de limitación de flujo aéreo (70). Aproximadamente el 50% tiene insuficiencia cardíaca con fracción de eyección baja ($FE <40-50\%$) y la otra mitad tiene fracción de eyección preservada ($FE >50\%$). Sólo el 1% de los pacientes tiene insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale*) en presencia de presión pulmonar sistólica >50 mmHg (73).

En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección (FE) reducida, la principal anomalía cardíaca es la disfunción ventricular izquierda con un $FE <40-50\%$. En el caso de insuficiencia cardíaca con fracción de ejercicio conservada, se pueden detectar alteraciones estructurales del corazón, como hipertrofia ventricular izquierda, agrandamiento de la aurícula izquierda y/o disfunción diastólica detectada con ecocardiografía en presencia de un $FE >50\%$ (73).

Entre los mecanismos subyacentes, a parte de los efectos sistémicos del tabaco y la inflamación, en ambas enfermedades, hay una sobreexpresión del sistema renina-angiotensina, no sólo en la circulación sistémica sino también en los pulmones. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor pulmonar, también tiene efectos

mitógenos en los fibroblastos pulmonares y pueden inducir la apoptosis de las células epiteliales pulmonares. Su aumento se asocia a una mayor vasoconstricción e inflamación pulmonar y a un descenso del intercambio alveolar de gases. Otro mecanismo es la hiperactividad simpática, que conduce a un aumento de la frecuencia cardíaca con aumento de la contractilidad y vasoconstricción por la activación del sistema renina-angiotensina. También induce cardiotoxicidad directa sobre los miocitos provocando la apoptosis y la necrosis. La persistencia de la hiperactividad simpática da lugar a un aumento del estrés de la pared ventricular izquierda (73).

En la práctica clínica, hay menos evidencia de asociación entre la EPOC y la insuficiencia del ventrículo izquierdo, ya que el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en la EPOC se complica por la superposición de síntomas y signos. La determinación del péptido natriurético cerebral (BNP) o la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) permite discriminar la insuficiencia cardíaca en pacientes con EPOC y puede ser útil para distinguir entre las exacerbaciones agudas de EPOC y la insuficiencia cardíaca descompensada (59).

El diagnóstico dual de EPOC e insuficiencia cardíaca tiene un gran impacto pronóstico y terapéutico. Conlleva una politerapia compleja y mayor carga asistencial (73).

Hipertensión arterial

En las cohortes poblacionales *Cardiovascular Health Study* (CHS) y *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), la prevalencia de hipertensión fue del 34% en sujetos normales pero de un 40% en los pacientes GOLD estadio I, 44% en GOLD estadio II y un 51% en los pacientes GOLD estadios III y IV (60). La rigidez arterial es un buen predictor de eventos cardiovasculares y se puede medir de forma no invasiva mediante la velocidad de la onda del pulso aórtico o la tonometría de la arteria radial. La rigidez arterial puede ser debida a anomalías en el tejido conectivo o inflamación, o puede ser una respuesta a la inflamación sistémica asociada con la EPOC. El aumento de la rigidez arterial puede predisponer a los pacientes a hipertensión sistémica y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EPOC (69).

Arritmias cardíacas

El riesgo de arritmias cardíacas en la EPOC es mayor en comparación con la población general. Entre los factores que influyen en su desarrollo se encuentran la hipoxemia, la acidosis y la reducción del FEV₁. Una de las más frecuentes es la fibrilación auricular, que se detecta a menudo durante las fases de exacerbación de la EPOC (69). Entre los fármacos empleados para el manejo de la EPOC que pueden contribuir al desarrollo de arritmias cardíacas se encuentran los agonistas β_2 -adrenérgicos, las teofilinas y los corticoides orales (71).

Enfermedad cerebrovascular

Al igual que sucede con las enfermedades cardiovasculares, el riesgo de mortalidad cerebrovascular es mayor en la EPOC con respecto a la población general. La inflamación sistémica puede contribuir a la activación del endotelio vascular y al desarrollo de disfunción endotelial, desestabilización de la placa aterosclerótica y aumento del riesgo de ictus. Además de la inflamación sistémica, la aterosclerosis y el tabaco, se encuentran otros factores implicados en su patogenia como las infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, las alteraciones del intercambio gaseoso, la poliglobulia, las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca y el empleo de fármacos estimulantes del sistema cardiovascular (71).

1.8.3.3. Comorbilidad infecciosa en la EPOC

Las infecciones respiratorias son frecuentes en la EPOC. En su desarrollo influyen diversos factores como las características del sujeto (edad, consumo de tabaco), la contaminación, la propia EPOC (alteración de los mecanismos de defensa pulmonar, anomalías de la deglución, colonización bronquial, complicaciones y otras comorbilidades) o el tratamiento de la enfermedad (uso de glucocorticoides inhalados) (71).

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la tercera causa de muerte en el mundo (74). Las agudizaciones de la EPOC que se acompañan de neumonía tienen un inicio más brusco de los síntomas, una mayor gravedad, una estancia hospitalaria más prolongada y una mortalidad más elevada (75).

Streptococcus pneumoniae es la causa más frecuente de NAC, representa el 40% (76). Los pacientes con EPOC están frecuentemente colonizados por microorganismos potencialmente patológicos. Los más frecuentemente aislados son *H. Influenzae* y *Moraxella catharrhalis*. Otros patógenos comunes son el *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae* en hasta el 25% de los casos (22). Además, tienen mayor riesgo de infecciones atípicas, como micobacterias no tuberculosas y *Aspergillus* spp.

La colonización bacteriana durante los periodos estables de la enfermedad y las infecciones recurrentes conducen a un círculo vicioso de inflamación, lo que conlleva a mayores cargas de microorganismos potencialmente patógenos y, posteriormente cambios estructurales en el pulmón con el riesgo de la aparición de bronquiectasias (22).

La infección de las vías aéreas es un aspecto importante de la patogénesis de la enfermedad pues contribuye al aumento de la inflamación sistémica. El aumento de los marcadores de la inflamación sistémica se ha asociado con un incremento del riesgo de formación de trombos y eventos cardiovasculares. Entre ellos, el fibrinógeno plasmático es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y se encuentra elevado en pacientes con síntomas de bronquitis crónica y EPOC. Además, IL-6 aumenta la sensibilidad de las plaquetas a la activación de la trombina, de modo que una mayor activación plaquetaria durante las exacerbaciones explica el aumento de riesgo

cardiovascular en la EPOC. Estas evidencias sugieren que la infección aguda también juega un papel importante en el incremento del riesgo cardiovascular de los pacientes con EPOC (22).

En cuanto tratamiento, el empleo de antibióticos en la exacerbación aguda de EPOC por neumonía tiene un efecto claramente favorable. Por otra parte, aunque los corticoides forman parte del tratamiento estándar de las exacerbaciones agudas de la EPOC, su papel en el tratamiento de la neumonía en los pacientes con esta enfermedad está menos definido (77).

1.8.3.4. Síndrome metabólico y diabetes mellitus

El síndrome metabólico es un conjunto de anomalías metabólicas interrelacionadas, asociadas a muerte prematura por enfermedad cardiovascular. Aumenta 5 veces más el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 con resistencia a la insulina. Tanto la diabetes como el síndrome metabólico son 1,5-3 veces más comunes en la EPOC que en la población general. Este hecho se explica porque los pacientes con EPOC tienen múltiples factores de riesgo que predisponen a ambas condiciones, entre ellos la obesidad, el sedentarismo, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y el uso de glucocorticoides (78).

La diabetes y el síndrome metabólico son indicadores de mayor gravedad en la enfermedad pulmonar, con un curso más desfavorable, una mayor mortalidad y una estancia hospitalaria más prolongada en los pacientes ingresados por una exacerbación de su EPOC (71).

La implicación de las citoquinas proinflamatorias en ambos procesos podría explicar su asociación con la EPOC. Las altas concentraciones plasmáticas de TNF- α , IL-6 y PCR inducen resistencia a la insulina al bloquear la señalización a través del receptor de insulina. Por lo tanto, la resistencia a la insulina es un factor fundamental en la fisiopatología de ambas condiciones (71).

La resistencia a la insulina y la alteración metabólica también pueden contribuir a otras manifestaciones sistémicas de la EPOC, como el deterioro del músculo esquelético, depresión y deterioro cognitivo (78).

El tratamiento de la diabetes en los pacientes con EPOC, puede reducir las infecciones y exacerbaciones pulmonares. La reducción de la resistencia a la insulina puede reducir la inflamación (78).

1.8.3.5. Disfunción musculoesquelética

La disfunción musculoesquelética es predictor independiente de morbilidad en pacientes con enfermedades crónicas, incluyendo la EPOC. Se detecta con relativa facilidad en la práctica clínica a través de pruebas de fuerza voluntaria máxima y/o pruebas de resistencia (79). La fuerza muscular está asociada con perfiles

cardiometabólicos significativamente mejores, menor riesgo de mortalidad, menos eventos de enfermedades cardiovasculares y menor riesgo de desarrollar limitaciones funcionales (80).

Entre los factores que influyen en la aparición de disfunción músculo-esquelética se encuentran: la hipoxia, la inflamación sistémica a través de la activación de NF-kB, el estrés oxidativo, la malnutrición, períodos prolongados de inactividad y el uso de glucocorticoides sistémicos (79).

1.8.3.6. Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo tanto en hombres como en mujeres y representa aproximadamente el 20% de todas las muertes por cáncer (81). El tabaquismo continua siendo un problema importante de salud pública y es el principal factor de riesgo tanto para la EPOC como para el cáncer de pulmón (82).

Los pacientes con EPOC tienen más probabilidades de desarrollar cáncer de pulmón que los fumadores con función pulmonar normal, sobre todo, de cáncer de células pequeñas y de células escamosas (59). Se considera que la mayor prevalencia de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC pueda estar relacionada con la inflamación y el estrés oxidativo en la EPOC. La activación de las citocinas proinflamatorias puede promover la angiogénesis tumoral a través de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), favoreciendo la proliferación celular y las metástasis. El factor nuclear de la transcripción factor 2 relacionado con el eritroide 2 (Nrf2) se encarga de regular los genes antioxidantes y desintoxicantes. Tiene un papel importante en la defensa frente a carcinógenos del humo del tabaco, sin embargo, en los pacientes con EPOC es funcionalmente defectuoso, por lo que contribuye al aumento de la susceptibilidad al cáncer de pulmón en estos pacientes (59).

El riesgo de desarrollar esta complicación está relacionado con la severidad de la obstrucción del flujo aéreo. El empeoramiento de la función pulmonar es un importante indicador clínico del riesgo de mortalidad para un amplio rango de enfermedades incluyendo el cáncer de pulmón, independiente de la historia tabáquica. También se sugiere que la presencia radiológica de enfisema está relacionado independientemente con el cáncer de pulmón (82,83).

1.8.3.7. Anemia

Aproximadamente el 15-30% de los pacientes con EPOC tienen anemia, mientras que la policitemia es relativamente rara. Suele ser normocítica normocrómica probablemente debida a la resistencia a la eritropoyetina. Los factores de riesgo relacionados son la edad avanzada, la severidad de la obstrucción al flujo aéreo, el índice de masa corporal bajo y la presencia de otras comorbilidades. La anemia se asocia a un aumento de la disnea funcional, una disminución de la capacidad de ejercicio y contribuye a una mala

calidad de vida. La anemia se considera un factor de riesgo independiente para la mortalidad en estos pacientes (59).

1.8.3.8. Alteraciones psiquiátricas

La depresión y la ansiedad son comorbilidades frecuentes en la EPOC y a menudo aparecen juntas. Se desconocen los mecanismos responsables, pero es probable que sean multifactoriales. Aunque parecen estar implicados el envejecimiento, el tabaquismo y la hipoxemia en la función cerebral (84). Además, el aumento de la IL-6 también podría contribuir a su génesis (59).

Ambas entidades aumentan la duración de la estancia hospitalaria, la frecuencia de los ingresos hospitalarios y conducen a un deterioro de la calidad de vida y mortalidad. Entre las herramientas terapéuticas eficaces se encuentran las terapias psicológicas, la rehabilitación pulmonar y el tratamiento farmacológico (59).

1.8.3.9. Osteoporosis

La osteoporosis es una manifestación extrapulmonar con una prevalencia mayor en los pacientes con EPOC que en los sujetos control para la misma edad y sexo. Este hecho puede ser debido a factores de riesgo comunes como la edad avanzada, el tabaco, déficit de vitamina D, la baja masa corporal y muscular y factores de riesgo específicos de la EPOC como la inflamación sistémica y el uso de glucocorticoides (85).

La baja masa corporal se asocia con la baja tolerancia al ejercicio y pueden inducir la pérdida ósea debido a la disminución de la carga mecánica (86). En conjunto podría causar sarcopenia y debilidad muscular de las extremidades inferiores, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo de caída y, por lo tanto, un mayor riesgo de fractura (85).

El sobrepeso y la obesidad también son características comunes en la EPOC. Sin embargo, son protectores contra la osteoporosis. Esto podría deberse a una interacción entre grasa y tejido óseo. El tejido adiposo favorece la secreción de insulina y amilina por las células beta-pancreáticas y de leptina por los adipocitos. La leptina tiene efectos en el metabolismo óseo, donde actúa mediante dos mecanismos: uno directo (leptina circulante) y otro, indirecto a través del sistema nervioso central. La leptina circulante estimula la proliferación y diferenciación de los osteoblastos y también regula el desarrollo de osteoclastos, dando como resultado la formación de hueso neto. Mientras que tiene el efecto contrario a nivel del hipotálamo, al influir en la saciedad y reducir la secreción de insulina, que inhiben la formación ósea. Se cree que los efectos directos de la leptina circulante son más importantes que los efectos centrales, dando como resultado un esqueleto más fuerte para soportar una mayor masa de tejido blando (87).

Los corticosteroides se asocian a la osteoporosis de varios mecanismos, entre ellos reducen la absorción intestinal de calcio, disminuyen la formación de osteoblastos, aumentan la apoptosis de los osteocitos y disminuyen las hormonas sexuales. Además,

los corticosteroides también pueden producir miopatía, lo que aumenta el riesgo de caídas. Los efectos de los corticoides inhalados en el hueso siguen siendo controvertidos (85).

El abandono tabáquico y el ejercicio o una dieta saludable, pueden reducir el riesgo de fractura en los pacientes con osteoporosis. Además de estos cambios en el estilo de vida, se puede pautar tratamientos farmacológicos para prevenir el riesgo de fracturas como la introducción de suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento antirresortivo (bifosfonatos) (85).

1.8.3.10. Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son condiciones comunes que aparecen con mayor prevalencia en los pacientes con EPOC que en los sujetos control. Los síntomas de ERGE se asocian con mayor frecuencia de exacerbaciones. Los síntomas de la ERGE suelen aparecer con el incremento de la presión intraabdominal, como la tos y el esfuerzo, en personas obesas y sobre todo en aquellos con pulmones hiperinflados donde el diafragma se ve desplazado hacia abajo (88).

Existen varios mecanismos subyacentes posibles, como la microaspiración, el reflejo vago-vagal desde el esófago hasta las vías respiratorias que contribuyen a los síntomas y la desregulación autonómica del esfínter esofágico inferior (88).

2. HIPÓTESIS

Las comorbilidades, y específicamente los índices de comorbilidad influyen en las agudizaciones e ingresos por EPOC.

3. OBJETIVOS

1. Describir las comorbilidades en los pacientes con EPOC
2. Evaluar la influencia de las comorbilidades en el pronóstico de la enfermedad
3. Evaluar la correlación de entre los métodos de valoración de comorbilidades (Charlson, Charlson ajustado por edad y COTE) con las diferentes variables clínicas

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de Cohortes retrospectivo longitudinal realizado en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Un hospital español de 800 camas de asistencia terciaria perteneciente al sistema público de salud. Los datos recogidos se obtuvieron mediante la revisión de las Historias Clínicas a partir de los registros de la historia clínica electrónica.

4.1. Participantes

Para el estudio de factores pronósticos de ingresos por AEPOC se incluyó a pacientes entre marzo de 2018 y Agosto 2019. Como criterio de inclusión en el estudio los pacientes debían presentar un diagnóstico de EPOC confirmado por espirometría con el cociente FEV₁/FVC tras broncodilatación inferior a 0,7 según los criterios recomendados por la guía GesEPOC (4).

4.2. Variables recogidas

- Edad
- Sexo
- Peso e IMC
- Variables espirométricas post-broncodilatación: volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁), capacidad vital forzada (FVC) y el cociente (FEV₁/FVC). La espirometría se realizó según criterios de la GesEPOC (4).
- Grado de disnea según la escala del *modified Medical Research Council* (mMRC) (3). Se trata de una escala recomendada por la SEPAR que evalúa la magnitud de la disnea. Se puntúa la disnea del 0 al 4. El grado 0 hace referencia a la ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso; el grado 1 equivale a disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo un pendiente poco pronunciada; el grado 2 corresponde a la disnea que produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso; el grado 3 a disnea que aparece al andar 100 metros, y el grado 4 disnea en reposo (89).
- Puntuación del cuestionario CAT (*COPD Assessment Test*) (90). El CAT mide el impacto que la EPOC tiene sobre la calidad de vida. El CAT valora 8 ítems, 4 valoran síntomas relativos a la disnea, la tos y la expectoración, y el resto se refieren a limitaciones para las actividades de la vida diaria y sobre el sueño. Las puntuaciones de cada apartado se gradúan entre 0 (nunca toso) y 5 puntos (siempre estoy tosiendo). La suma obtiene una puntuación total que puede ir desde 0 (mejor percepción de la calidad de vida) hasta 40 puntos (peor percepción de la calidad de vida). En función de la puntuación total obtenida en el CAT:
 - Bajo impacto (1-10 puntos): la mayoría de los días son «días buenos», pero la EPOC es la causa de alguna de sus limitaciones.
 - Impacto medio (11-20 puntos): existen pocos «días buenos» en una semana y la EPOC es uno de los principales problemas del paciente.
 - Impacto alto (21-30 puntos): no hay «días buenos» en una semana media normal y la EPOC es el problema más importante.
 - Impacto muy alto (31-40 puntos): la limitación que produce la enfermedad es máxima.

De acuerdo con la guía GOLD, se considera como pacientes sintomáticos los pacientes que presentan una puntuación de 10 o más. Los pacientes con esta

puntuación en el cuestionario suelen beneficiarse de tratamiento con broncodilatadores de acción larga-combinados (90).

- Puntuación Guías GOLD (2). La nueva clasificación GOLD establece que el FEV₁ debe ser utilizado exclusivamente como factor pronóstico en la EPOC, sin embargo, para la toma de decisiones nos basaremos en otras variables clínicas como la puntuación en el CAT, el Grado de disnea de la mMRC o el número de agudizaciones e ingresos (2). Esta clasificación se muestra en la **Figura 1**.
- Cumplidor o no de criterios clínicos de bronquitis crónica. Aquellos que presentan tos con expectoración durante al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos.
- Número de agudizaciones en el año previo a la consulta. Se consideran agudizaciones, aquellos procesos en los que se empleó tratamiento antibiótico y/o corticoides sistémicos.
- Número de ingresos en el año previo a la consulta. Aquellos que precisaron ingreso hospitalario secundario a una exacerbación de la EPOC.
- Agudizaciones posteriores a la fecha de la consulta. Se recogió si padecieron o no agudización y, en caso afirmativo, se incluyó la fecha de agudización más cercana a la consulta.
- Ingresos posteriores a la fecha de la consulta. Se revisó si precisaron o no ingreso por agudización de la EPOC. En caso afirmativo, se incluyó la fecha de hospitalización más cercana a la consulta.
- Fallecimiento. Se revisó si el paciente había fallecido o no tras la consulta. En caso afirmativo, se recogió la fecha de fallecimiento.
- Causa de fallecimiento.
- Índice de Charlson ajustado (91) y no ajustado por edad (44). El Índice Charlson (ICC), es un sistema que evalúa la esperanza de vida de un paciente a diez años. Consta de 19 comorbilidades a las que se asigna un valor, con una puntuación total que varía entre 0 y 37 puntos. El ICC ajustado por edad (ICCa) se basa en las mismas comorbilidades valoradas pero incluye un factor para la edad por década: a partir de 50 años, se añade un punto por cada década. Se considera ausencia de comorbilidad obtener puntuaciones de 0-1 puntos, comorbilidad baja una puntuación de 2 y comorbilidad alta obtener 3 o más puntos (44,92).
- Índice de COTE (93). Evalúa la fuerza de asociación entre las comorbilidades y el riesgo de muerte. Su valoración se obtiene sumando la puntuación asignada a las enfermedades que presente el paciente; si es mayor o igual a 4, se asocia con un aumento de 2,3 veces el riesgo de muerte (93).

4.3. Características clínicas.

Los pacientes fueron divididos en distintos grupos en función de las distintas variables clínicas:

- Aquellos pacientes que tuviesen 2 o más agudizaciones el año previo a ser incluidos en el estudio fueron considerados agudizadores, mientras que aquellos que presentaron 1 o ninguna agudización, fueron considerados no agudizadores
- Aquellos que precisaron ingreso hospitalario el año previo a ser incluidos en el estudio, se les consideró ingresadores y aquellos que no, no ingresadores.
- Los pacientes con un grado de disnea de 2 o más fueron considerados como pacientes disnéicos.
- Los pacientes con una puntuación en el CAT de 10 o más fueron considerados como pacientes sintomáticos.
- Según el GOLD, se dividieron en función del grado de obstrucción GOLD y de la letra GOLD.
- En función de un número alto o bajo de comorbilidades según la puntuación obtenida en los índices de valoración de comorbilidades (COTE, ICC, ICCa)

4.4. Análisis estadístico

Los datos recogidos de las historias clínicas de los pacientes se introdujeron en una base de datos Excel (Microsoft Office) y, posteriormente se realizó el análisis estadístico utilizando SPSS/PC versión 25.0 para PC.

Las variables paramétricas son presentadas como media +/- desviación estándar y las no paramétricas como mediana (rango intercuartílico).

Se realizó un análisis comparativo para determinar las diferencias entre variables con distribución normal, para ello se utilizó la prueba estadística *t* de Student. Las diferencias entre variables no paramétricas se evaluaron mediante la técnica U de Mann-Whitney. Se consideraron, valores de $p < 0.05$ como significancia estadística. En caso de la comparación entre más de 2 categorías de una variable cualitativa paramétrica se utilizó el ANOVA de un factor.

Se realizó un análisis univariante y multivariante para determinar qué variables intervienen como predictores de agudización e ingreso mediante el test estadístico regresión de Cox. Así mismo, se estimó la supervivencia global de los pacientes mediante el método de Kaplan-Meier.

5. RESULTADOS

Se incluyeron 218 pacientes que acudieron a las consultas externas de neumología especializadas en EPOC.

5.1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

A partir de la prueba, Kolmogórov-Smirnov, la variable “edad” resultó no paramétrica por un paciente con valor de $p = 0,04$. La **Tabla 2** muestra las características clínicas más relevantes de la población a estudio.

Tabla 2. Características de la población a estudio.

Variable	Valor (media +/- DE), mediana (IQ)
Edad (años)	69 (62-75)
Sexo Varones n (%)	157 (70,2%)
Peso (kg)	75,2 +/- 15,1
FVC (mL)	2957,7 +/- 1095,7
FVC (%)	90,1 +/- 22,6
FEV ₁ (mL)	1457,6 +/- 618,3
FEV ₁ (%)	58,1 +/- 20,6
COC (%)	47,1 +/- 15,5
FFMI (Kg/m ²)	18,7 +/- 3,4
T6MM (m)	435 (345-490)
Grado de disnea de la mMRC (0/1/2/3/4)	61/85/59/22/0
Agudizadores n (%)	68 (30%)
Ingresadores n (%)	43 (18,9%)
CAT	12,5 +/- 7,9
Índice de Charlson	1 (1-2)
Índice de Charlson ajustado por edad	4 (3-5)
Índice de COTE	0 (0-2)

FVC= Capacidad Vital Forzada, FEV₁= Volumen espiratorio máximo en el primer segundo, mMRC= grado de disnea del Medical Research Council modificado, CAT= COPD Assesment Test, FFMI= Índice de Masa Libre de Grasa, T6MM= Test de seis minutos de marcha, COC= relación FEV₁/FVC

5.2. Comorbilidades asociadas

La **Tabla 3** recoge las comorbilidades más frecuentes recogidas en los pacientes con EPOC incluidos en el estudio. Además de ellas, encontramos con menor frecuencia: miocardiopatía dilatada (3,5%), trombosis venosa profunda (3,1%), metástasis (2,6%), vértigo (2,6%), hipotiroidismo (2,2%), tromboembolismo pulmonar (1,8%), espondilitis anquilosante (1,8%), cáncer urotelial (1,8%), demencia (1,8%) enfermedad de Crohn (1,3%), pancreatitis crónica (1,3%), valvulopatía (1,3%), migraña (1,3%), cáncer de próstata (1,3%), retinopatía (0,9%), vasculitis (0,9%), Síndrome de Sjögren (0,9%), epilepsia (0,9%), hidrocefalia (0,9%), hemiplejia (0,9%), Síndrome de SAPHO (0,9%), esófago de Barret (0,9%), cáncer de pulmón (0,9%), parkinsonismo (0,4%), Miastenia Gravis (0,4%), esquizofrenia (0,4%), Kaposi (0,4%), linfoma (0,4%), Síndrome de Castleman (0,4%), cáncer de mama (0,4%), cáncer de páncreas (0,4%) e

hiperparatiroidismo (0,4%). Por otro lado, el 31,3% obesidad, un 11,5% consumo crónico de alcohol y un 6,2% hiperuricemia asintomática.

Tabla 3. Comorbilidades más frecuentes

Comorbilidades	Valor n (%)
Hipertensión arterial	122 (53,7%)
Dislipemia	120 (52,9%)
Depresión	35 (15,4%)
Diabetes Mellitus	30 (13,2%)
Arritmias	29 (12,8%)
Síndrome de Apnea del Sueño	29 (12,8%)
Arteriopatía arterial periférica	28 (12,3%)
Osteoporosis	27 (11,9%)
Ansiedad	26 (11,5%)
Hepatopatía	25 (11%)
Cardiopatía isquémica	24 (10,6%)
Asma	23 (10,1%)
Insomnio	23 (10,1%)
Gota	17 (7,5%)
Enfermedad Renal Crónica	16 (7%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	16 (7%)
Insuficiencia venosa crónica	15 (6,6%)
Psoriasis	13 (5,7%)
Accidente cerebrovascular	12 (5,3%)
Conectivopatía	10 (4,4%)
Úlcera péptica	9 (4%)
Miocardopatía hipertrófica	9 (4%)
Neuropatía	9 (4%)

5.3. Correlaciones entre los índices de comorbilidad de la EPOC

5.3.1. Correlación entre variables paramétricas

Los resultados obtenidos del grado de correlación se muestran en la **Tabla 4**. El índice de Charlson se correlaciona de manera positiva con el Charlson ajustado a la edad ($r=0,898$, $p<0,001$), con el índice COTE ($r=0,329$, $p<0,001$). Muestra correlación negativa

con FVC% ($r = -0,002$, $p = 0,979$) y FEV₁% ($r = -0,040$, $p = 0,559$). El índice de Charlson ajustado por edad presenta una correlación positiva con el índice COTE ($r = 0,309$, $p < 0,001$), FEV₁% ($r = 0,067$, $p = 0,325$). El índice COTE se correlaciona de manera negativa con FVC% ($r = -0,004$, $p = 0,956$), FEV₁% ($r = -0,111$, $p = 0,104$).

Tabla 4. Correlación de Pearson en variables paramétricas

		Charlson	Charlson ajustado por edad	COTE	FEV ₁ (%)	FVC (%)	FFMI	CAT
Charlson	Correlación de Pearson	1	0,898	0,329	-0,40	-0,002	0,061	0,100
	Sig. (bilateral)		<0,001	<0,001	0,559	0,979	0,443	0,165
	N	227	227	227	217	217	163	195
Charlson ajustado por edad	Correlación de Pearson	0,898	1	0,309	0,067	0,101	0,067	0,058
	Sig. (bilateral)	<0,001		<0,001	0,325	0,137	0,325	0,424
	N	227	227	227	217	217	217	195
COTE	Correlación de Pearson	0,329	0,309	1	-0,111	-0,004	-0,118	0,157
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001		0,104	0,956	0,133	0,029
	N	227	227	227	217	217	163	195
FEV ₁ (%)	Correlación de Pearson	-0,040	0,067	-0,111	1	0,690	0,187	-0,261
	Sig. (bilateral)	0,559	0,104	0,104		<0,001	0,017	<0,001
	N	217	217	217	217	217	162	190
FVC (%)	Correlación de Pearson	-0,002	0,101	-0,004	0,690	1	0,146	-0,237
	Sig. (bilateral)	0,979	0,137	0,956	<0,001		0,064	0,001
	N	217	217	217	217	217	162	190
FFMI	Correlación de Pearson	0,061	0,107	-0,118	0,187	0,146	1	-0,154

	Sig. (bilateral)	0,443	0,175	0,133	0,017	0,064		0,064
	N	163	163	163	162	162	163	146
CAT	Correlación de Pearson	0,100	0,058	0,157	-0,261	-0,237	-0,154	1
	Sig. (bilateral)	0,165	0,424	0,029	<0,001	0,001	0,064	
	N	195	195	195	190	190	146	195

FVC= Capacidad Vital Forzada, FEV₁= Volumen espiratorio máximo en el primer segundo, CAT= COPD Assesment Test, FFMI= Índice de Masa Libre de Grasa

5.3.2. Correlación entre variables no paramétricas

La **Tabla 5** muestra el grado de correlación entre variables. El test de marcha de 6 minutos (T6MM) presenta correlación negativa con el índice de Charlson ($r = -0,323$, $p < 0,001$), índice de Charlson ajustado por edad ($r = -0,422$, $p < 0,001$), índice COTE ($r = -0,280$, $p < 0,001$) y con la edad ($r = -0,362$, $p < 0,001$). La edad se correlación positivamente con el índice de Charlson ($r = 0,352$, $p < 0,001$), índice de Charlson ajustado por edad ($r = 0,716$, $p < 0,001$) y el índice COTE ($r = 0,167$, $p = 0,012$).

Tabla 5. Correlación de Spearman en variables no paramétricas

		Charlson	Charlson ajustado por edad	COTE	T6MM	Edad
Charlson	Correlación de Spearman	1	0,823	0,365	-0,323	0,352
	Sig. (bilateral)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	227	227	227	164	227
Charlson ajustado por edad	Correlación de Spearman	0,823	1	0,366	-0,422	0,716
	Sig. (bilateral)	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
	N	227	227	227	164	227
COTE	Correlación de Spearman	0,365	0,366	1	-0,280	0,167

	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001		<0,001	0,012
	N	227	227	227	164	227
T6MM	Correlación de Spearman	-0,323	-0,422	-0,280	1	-0,362
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
	N	164	164	164	164	164
Edad	Correlación de Spearman	0,352	0,716	0,167	-0,362	1
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001	0,012	<0,001	
	N	227	227	227	164	227

T6MM= Test de seis minutos de marcha

5.4. Diferencias entre diferentes grupos clínicos

No se encuentra suficiente evidencia para afirmar diferencias entre agudizadores y no agudizadores en Charlson ($p= 0,386$), Charlson ajustado por edad ($p= 0,820$) ni en COTE ($p= 0,081$). Sin embargo, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los ingresadores y no ingresadores. Difieren en Charlson ($p= 0,005$) y Charlson ajustado por edad ($p= 0,006$), pero no en COTE ($p= 0,129$). Las diferencias entre los diferentes grupos clínicos se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Charlson, Charlson ajustado por edad y COTE en diferentes grupos clínicos.

Característica clínica	Pacientes (n)	Charlson (\bar{x} +/- DE)	Charlson ajustado por edad (\bar{x} +/- DE)	COTE (\bar{x} +/- DE)
Ingresador	43	2,65 +/- 2,37	5,28 +/- 2,67	1,84 +/- 2,57
No ingresador	184	1,87 +/- 1,38	4,33 +/- 1,86	1,24 +/- 2,23
Disnéico	81	2,42+/-1,95	4,95+/-2,35	1,98+/-2,48
No Disnéico	146	1,8+/-1,38	4,29+/-1,81	1,05+/-2,16
Sintomático	118	2,16+/-1,7	4,65+/-2,1	1,41+/-2,3
No Sintomático	77	1,77+/-1,28	4,3+/-1,7	1,09+/-2,02

Analizamos mediante Análisis de Varianza si existen diferencias en función del GOLD y el grado de disnea mMRC. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Comparativa de grupos clínicos

Variable	Valor p		
	Grupo ABCD de GOLD	Grupo número de GOLD	Grado de disnea mMRC
Charlson	0,383	0,678	0,040
Charlson ajustado por edad	0,641	0,199	0,111
COTE	0,025	0,123	0,025

5.5. Charlson, Charlson ajustado y COTE como factores predictores de agudizaciones e ingresos

Durante el estudio, 218 pacientes cumplieron un seguimiento de 200 días. En este período, 97 pacientes sufrieron al menos una agudización respiratoria y 20 pacientes fueron ingresados debido a agudizaciones de la EPOC. Los pacientes fueron divididos en función de la puntuación obtenida a partir de la presencia de comorbilidades. Consideramos pacientes con alto número de comorbilidades aquellos que presentaron un número de comorbilidades igual o mayor al cuartil superior de las puntuaciones de Charlson, Charlson ajustado por edad y COTE (descrito en la **Tabla 2**). La **Tabla 8** recoge el número de agudizadores e ingresos según los índices medidores de comorbilidad.

Tabla 8. Agudizaciones e ingresos

	Agudizadores	Ingresos
Charlson ≥ 2	54	14
Charlson < 2	43	6
N	97	20
Charlson ajustado por edad ≥ 5	68	13
Charlson ajustado por edad < 5	29	7
N	97	20
COTE ≥ 2	43	10
COTE < 2	54	10
N	97	20

El análisis univariante mediante regresión de Cox indica que el índice de Charlson ($p=0,046$) y FEV_1 % ($p=0,001$) son factores de riesgo para los ingresos por agudización de EPOC. Sin embargo, no se demuestra para la edad ($p=0,412$), el sexo ($p=0,324$), el índice Charlson ajustado por edad ($p=0,990$) e índice COTE ($p=0,257$).

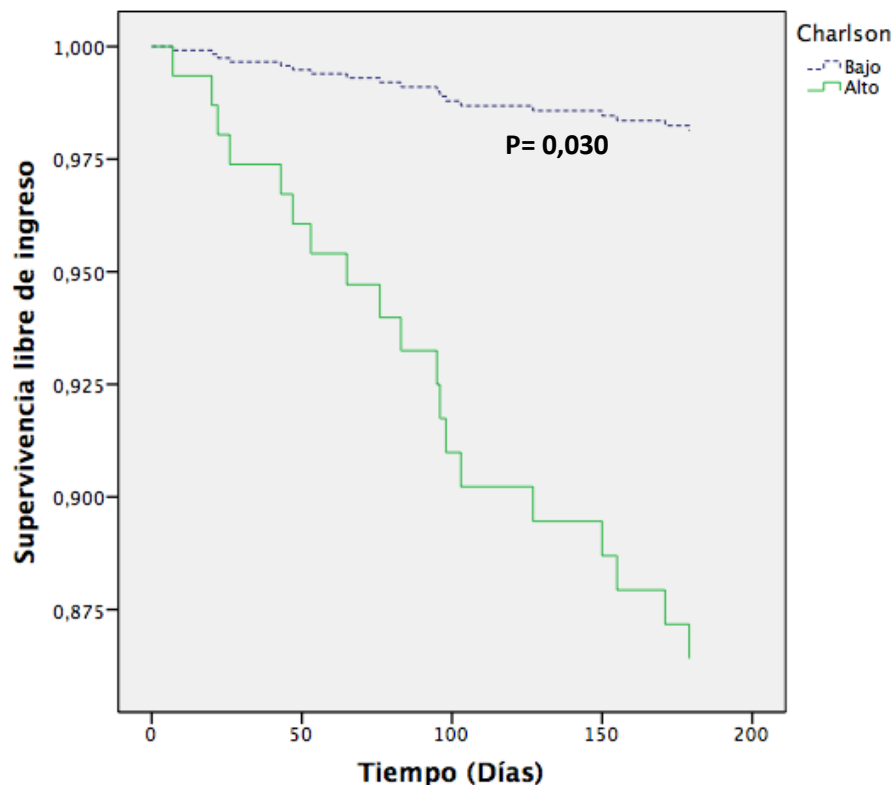
El análisis multivariante mediante regresión de Cox demuestra índice de Charlson ($p=0,030$) y FEV_1 % ($p=0,004$) son ambos factores de riesgo independientes para ingresos por agudización de EPOC. El análisis multivariante se muestra en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Análisis multivariante mediante regresión de Cox para ingreso hospitalario.

	B	p	RR	95,0% IC para RR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,012	0,777	0,988	0,910	1,073
Sexo	0,519	0,381	1,680	0,526	5,368
FEV_1 %	-0,046	0,004	0,955	0,925	0,986
Ingresador	0,469	0,372	1,599	0,571	4,477
Charlson	1,939	0,030	6,953	1,208	40,033
Charlson ajustado por edad	1,412	0,175	4,105	0,534	31,548
COTE	-0,256	0,611	0,774	0,288	2,079

FEV_1 = Volumen espiratorio máximo en el primer segundo

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de ingreso por agudización de EPOC



El análisis univariante mediante regresión de Cox demuestra que el FEV₁ % (p= 0,001) es factor de riesgo para sufrir agudizaciones de EPOC. No se objetiva para la edad (p= 0,871), el sexo (p= 0,591), índice de Charlson (p= 0,114), el índice Charlson ajustado por edad (p= 0,693) e índice COTE (p= 0,357).

El análisis multivariante mediante regresión de Cox muestra que el FEV₁ % (p= 0,007) es un factor de riesgo independiente para agudización de EPOC. El análisis multivariante se muestra en la **Tabla 10**.

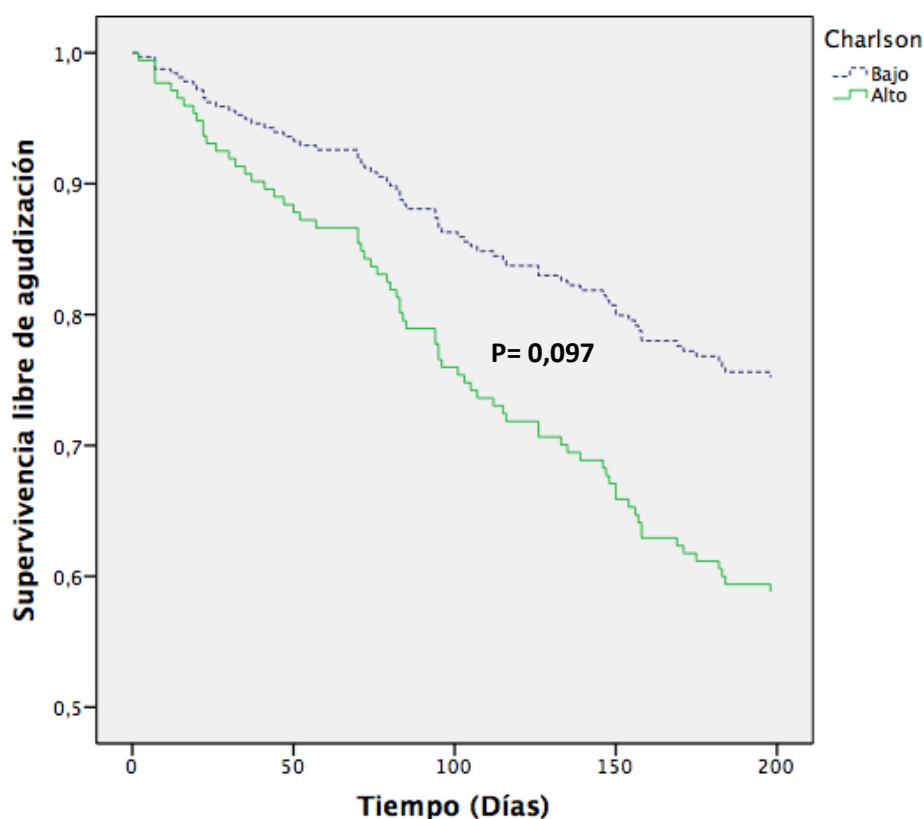
Tabla 10. Análisis multivariante mediante regresión de Cox para agudización por EPOC.

	B	p	RR	95,0% IC para RR	
				Inferior	Superior
Edad	<0,001	0,994	1,000	0,961	1,041
Sexo	0,100	0,716	1,105	0,644	1,897
FEV ₁ %	-0,019	0,007	0,981	0,968	0,995
Agudizador	0,521	0,041	1,684	1,021	2,777
Charlson	0,622	0,097	1,863	0,894	3,886

Charlson ajustado por edad	-0,261	0,564	0,770	0,316	1,874
COTE	-0,104	0,705	0,902	0,528	1,540

FEV₁= Volumen espiratorio máximo en el primer segundo

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de agudización de EPOC



6. DISCUSIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es una enfermedad de alta prevalencia, particularmente en pacientes ancianos. El tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC, pero también lo es para la aparición de otras enfermedades concomitantes. Su efecto sobre el organismo favorece la inflamación sistémica, lo que induce a la aparición de otras patologías asociadas, sobre todo en la población de edad avanzada. Estas comorbilidades tienen una gran importancia en el aspecto evolutivo de la enfermedad. Las agudizaciones e ingresos en la EPOC influyen en el pronóstico de la enfermedad, además pueden ser indicadores de un alto riesgo de mortalidad en los pacientes ingresados. Estos pacientes requieren una mayor carga asistencial y tienen una declinación en la calidad de vida. Se han diseñado índices de comorbilidades

(Charlson, Charlson ajustado por edad, COTE) con el objetivo de medir el impacto de distintas enfermedades en el pronóstico de los pacientes.

A pesar de la importancia que tiene la presencia de comorbilidades en la EPOC, no se dispone de estudios que analicen los índices de comorbilidades como predictores de agudizaciones e ingresos de la EPOC. Este estudio permite conocer las características clínicas de los pacientes que presentan más agudizaciones e ingresos por la EPOC. Así como la influencia de las comorbilidades, y en especial, de los índices de comorbilidades en el pronóstico de la enfermedad.

6.1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

La media de edad de los pacientes se sitúa alrededor de 69 años. El 70,2% de los pacientes son varones. Concuera con los resultados obtenidos en estudios de cohortes (94), donde se representa que es una patología más frecuente en varones y en pacientes de edad avanzada.

En cuanto a la función pulmonar, se trata de un grupo de pacientes con FEV₁ similares a la mayoría de los pacientes que son atendidos en consultas externas, con un CAT indicativo de sintomatología intermedia (95,96).

Los valores obtenidos en el índice de Charlson, índice de Charlson ajustado por edad e índice COTE fueron similares a las observadas en otros estudios con características similares (97,98).

En cuanto a las agudizaciones, 68 (30%) de los pacientes incluidos en el estudio presentaron al menos una agudización. Por otro lado, 43 (18,9%) pacientes, fueron ingresados por agudización de la EPOC. Las infecciones respiratorias y las enfermedades cardiovasculares han sido las principales causas de agudización en nuestros pacientes, al igual que recogen otras fuentes (99).

6.2. Comorbilidades asociadas

En nuestro estudio, las patologías que se registraron con mayor frecuencia a la EPOC fueron la hipertensión arterial (53,7%), la dislipemia (52,9%), la depresión (15,4%) y la diabetes mellitus (13,2%). Además, un 12,8% presenta arritmias cardíacas (predominantemente, fibrilación auricular), el síndrome de apneas-hipopneas del sueño se observa en un 12,8% y un 12,3% presenta arteriopatía arterial periférica.

La asociación entre las comorbilidades de la EPOC es similar a la obtenida en estudios previos con características similares, sin embargo, la prevalencia de las comorbilidades crónicas varía entre los estudios (100,101). La alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares puede atribuirse a los factores de riesgo en común con la EPOC y la inflamación sistémica. El diagnóstico de comorbilidades, especialmente, cardiovasculares y metabólicas (dislipemia, diabetes) es importante que se tengan en cuenta. Se ha descrito que la diabetes en la EPOC es un indicador de peor evolución en

la EPOC, con un curso más desfavorable, mayor mortalidad y estancia hospitalaria media prolongada. Además, las enfermedades cardiovasculares se asocian a mayor mortalidad en los pacientes con EPOC (102).

6.3. Correlaciones entre los índices de comorbilidad de la EPOC

Los índices de comorbilidades (ICC, ICCa y COTE) se correlacionan de forma negativa con FEV₁ y con FVC, indicando que la presencia de un mayor número de comorbilidades pueden determinar un empeoramiento de la función pulmonar. Este deterioro funcional puede conllevar exacerbaciones más graves en la EPOC.

Existe una correlación inversa entre el cuestionario CAT y los parámetros de función pulmonar (FEV₁, FVC). No encontramos relación significativa con los índices de comorbilidades (96).

El test de marcha de 6 minutos tiene una correlación inversa con los índices de comorbilidad y con la edad. Los pacientes de edad avanzada con otras patologías asociadas caminan distancias significativamente menores, ya que presentan mayor deterioro funcional y más disnea. De modo que el test de marcha de 6 minutos es un indicador sencillo de gravedad en la EPOC. Un estudio realizado por médicos de atención primaria, describió la prueba de la marcha durante 6 minutos como una herramienta útil para evaluar el nivel de gravedad (103).

6.4. Diferencias entre diferentes grupos clínicos

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices de comorbilidades entre agudizadores y no agudizadores. Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los ingresadores y no ingresadores. Difieren en ICC e ICCa pero no en COTE.

Por otro lado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el índice Charlson para los diferentes grupos ABCD de GOLD, lo que quiere decir que los pacientes más graves presentan una puntuación del índice de Charlson mayor. Para el índice COTE se encontraron diferencias para los grupos ABCD de GOLD y para el grado de disnea mMRC. Curiosamente solo existe un estudio previo que haya evaluado las diferencias en cuanto a comorbilidades y grado de obstrucción de GOLD (104), pero nunca antes se habían descrito diferencias entre las distintas características clínicas de los pacientes.

6.5. Índices de comorbilidades como factores predictores de agudizaciones e ingresos

La hipótesis de nuestro estudio era que los índices de comorbilidades pueden ser predictores de agudizaciones e ingreso. En cuanto a los ingresos, el análisis multivariante demostró que el índice de Charlson se asocia de forma significativa con las hospitalizaciones. A diferencia del índice de Charlson ajustado por edad y el índice COTE, que no demostraron ser predictores de ingreso hospitalario. Se ha visto que aquellos

pacientes con un índice de Charlson alto se asocian a un riesgo 6,9 veces mayor de ingreso por agudización de EPOC. Este hecho sugiere que podríamos evitar los ingresos hospitalarios con un buen manejo de las comorbilidades, ya que se relacionan con un deterioro funcional respiratorio y un mayor riesgo de mortalidad.

En cuanto a las agudizaciones, ninguno de los índices de comorbilidades resultó ser factor predictor de agudizaciones de la EPOC.

Por otra parte, el FEV₁ en el análisis multivariante demostró ser un factor de riesgo para sufrir exacerbaciones e ingresos en la EPOC. Otros estudios (105,106) han detectado dicha asociación.

6.6. Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo con un tamaño muestral limitado. Por otro lado, no se dispone de estudios previos que analicen los índices de comorbilidades como predictores pronóstico de ingresos y agudizaciones con los que poder comparar nuestros resultados.

6.7. Fortalezas del estudio

El estudio se ha realizado con un grupo de pacientes heterogéneo en un área metropolitana extenso (hospital de referencia de más de 28000 personas). En nuestro estudio sólo se incluyeron aquellos pacientes con EPOC confirmado por espirometría.

Un aspecto importante de nuestro estudio es la aportación de datos que no han sido analizados previamente en nuestro contexto local.

7. CONCLUSIÓN

Las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la depresión prevalecieron en nuestros pacientes con EPOC. En nuestro estudio el índice de Charlson es un factor predictor independiente de ingresos, pero no de agudizaciones. Aquellos pacientes con altas puntuaciones en el índice de Charlson tienen un riesgo de ingreso hospitalario 6,9 veces mayor que el resto.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Prevalence of COPD and comorbidity. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:1–12.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society. 2013; 187:347–65.
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2017;1;49(3).
4. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324–35.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
6. Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. 10 Years After EPISCAN: A New Study on the Prevalence of COPD in Spain —A Summary of the EPISCAN II Protocol. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(1):38–47.
7. Definición, etiología, factores de riesgo y fenotipos de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:5–11.
8. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8
9. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Sonia Buist A, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: An analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3–10.
10. Ho SY, Lam TH, Chung SF, Lam TP. Cross-Sectional and Prospective Associations Between Passive Smoking and Respiratory Symptoms at the Workplace. *Ann Epidemiol*. 2007;17(2):126–31.

11. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The Lancet*. Elsevier. 2009;374:733–43.
12. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27(3):542–6.
13. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):455–61.
14. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The Lancet*. 2009;374:733–43.
15. Rushton L. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Environ Health*. 2007;22(3):195–212.
16. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest*. 2008;134(6):1237–43.
17. G. Cosío B. COPD. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(S2):15–23.
18. Lara B. EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(S4):2–8.
19. Miravittles M, Ferrer M, Pont À, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387–95.
20. J.J. Soler Cataluña, M.A. Martínez García, P. Catalán Serra. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? | Request PDF. *Hot Top Respir Med*. 2011;6:7–12.
21. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2007;29:1224–38.
22. Singh R, Mackay AJ, Wedzicha JA. Infection and comorbidity. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:64–79.
23. García P, García JP, Hernández R, Sánchez C, Quiñónez F, Padua X, et al. Exacerbación infecciosa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Neumología y cirugía de tórax*. 2008;67(3):104–116.

24. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest*. 2013;144(5):1571–7.
25. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:46–62.
26. Arnedillo Muñoz A. Impacto de las agudizaciones e ingresos en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(S8):8–14.
27. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbation on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131(3):696–704.
28. Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B, Jörres RA, Magnussen H. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respir Med*. 1998;92(10):1191–8.
29. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847–52.
30. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1999;116(1):40–6.
31. Jones PW, Wijkstra OJ. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*. 2006;38:375–86.
32. Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G, et al. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest*. 2002;121(3):688–96.
33. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–38.
34. Ruchlin H, Dasbach E. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:623–42.
35. Connors AF, Dawson N V., Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4 I):959–67.

36. Gayle A V., Axson EL, Bloom CI, Navaratnam V, Quint JK. Changing causes of death for patients with chronic respiratory disease in England, 2005-2015. *Thorax*. 2019;74(5):483–91.
37. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013;42(2):323–32.
38. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: A meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*. 2011;37(3):508–15.
39. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV 1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest*. 2007;131(2):349–55.
40. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM. Introduction. *Eur Respir Monogr*. 2013;59.
41. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932–46.
42. Kinnunen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, Keistinen T. Impact of comorbidities on the duration of COPD patients' hospital episodes. *Respir Med*. 2003;97(2):143–6.
43. Deng D, Zhou A, Chen P, Shuang Q. CODEXS: A new multidimensional index to better predict frequent COPD exacerbators with inclusion of depression score. *Int J COPD*. 2020;15:249–59.
44. Marchena-Gomez J, Acosta-Merida MA, Hemmersbach-Miller M, Conde-Martel A, Roque-Castellano C, Hernandez-Romero J. El índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad como variable pronóstica en pacientes con isquemia mesentérica aguda. *An Cirugía Vasc*. 2009 Jul 1;23(4):505–12.
45. Han MLK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598–604.
46. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Aten Primaria*. 2012 Jul 1;44(7):425–37.

47. Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: Implications for management. *Hot Top Respir Med*. 2011;(16):15–20.
48. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(9):331–7.
49. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247–57.
50. Han MLK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: Associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274–82.
51. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762–8.
52. Kim V, Han MLK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: An analysis of the COPDGene study. *Chest*. 2011;140(3):626–33.
53. Loscalzo J. Systems biology and personalized medicine: A network approach to human disease. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(2):196–8.
54. Barnes PJ. COPD: Inflammatory mechanisms and systemic consequences. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:13–27.
55. Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component? *Thorax*. 2003;58:832–4.
56. Kirkham PA, Caramori G, Casolari P, Papi AA, Edwards M, Shamji B, et al. Oxidative stress-induced antibodies to carbonyl-modified protein correlate with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):796–802.
57. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29(3):527–34.
58. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982–8.

59. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165–85.
60. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962–9.
61. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012;48:2–58.
62. Hostler J, Brown AW, Sherner J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:189–205.
63. De Miguel Díez J, Carrasco Garrido P, Rejas Gutiérrez J, Martín Centeno A, Gobartt-Vázquez E, Hernández Barrera V. The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:8.
64. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333(4):214–21.
65. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(51):1605–11.
66. McNicholas WT, Lee R. Obstructive sleep apnoea and COPD. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:135–43.
67. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1371–85.
68. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;164(12):2181–5.
69. Maclay JD, MacNee W. Assessment of cardiovascular comorbidity. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:28–49.
70. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
71. de Miguel Díez J, García TG, Maestu LP. Comorbilidades de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(S11):20–5.

72. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21:20–7.
73. Rutten FH. Diagnosis and management of heart failure in COPD. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:50–63.
74. World Health Organization. The top 10 causes of death. [Sede web]. [Fecha de acceso 6 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
75. Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Leinonen M, Friedman MG. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2002;122(4):1264–70.
76. Lim W, Baudouin S, George R, et. al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(S3:iii1-55).
77. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5:549–55.
78. Wells CE, Baker EH. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:117–34.
79. Troosters T, Janssens W, Decramer M. Managing skeletal muscle dysfunction in COPD. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:164–73.
80. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334–59.
81. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
82. Hardavella G, Spiro S. Lung cancer in COPD. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:174–88.
83. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):738–44.

84. Cafarella PA, Effing TW, Barton C, Ahmed D, Frith PA. Management of depression and anxiety in COPD. *Eur Respir Monogr.* 2013;59:144–63.
85. Romme EAMP, Smeenk FWJM, Wouters EFM, Rutten EPA. Osteoporosis in COPD. *Eur Respir Monogr.* 2013;59:93–104.
86. Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, Wouters EFM. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1991;46(10):695–9.
87. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):20–7.
88. Patel ARC, Hurst JR. Gastro-oesophageal reflux disease and COPD. *European Respiratory Monograph.* 2013; 59:105–16.
89. Schilling RSF, Hughes JPW, Dingwall-Fordyce I. Disagreement Between Observers in an Epidemiological Study of Respiratory Disease. *Br Med J.* 1955;1(4905):65–8.
90. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648–54.
91. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
92. Gil-Bona J, Sabaté A, Miguelena Bovadilla JM, Adroer R, Koo M, Jaurrieta E. Valor de los índices de Charlson y la escala de riesgo quirúrgico en el análisis de la mortalidad operatoria. *Cir Esp.* 2010;88(3):174–9.
93. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):155–61.
94. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé-Illa F. Factores asociados a la mortalidad global en los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Aten Primaria.* 2015;47(8):498–504.
95. Fernández-Lahera J, González Salazar A, Cabanillas J, Prados C. Evaluación de los síntomas de pacientes con EPOC con el cuestionario CAT (COPD Assessment Test). *Rev Clin Esp.* 2015;215:989.
96. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CAT™) scores. *BMC Pulm Med.* 2011;11:42.

97. Escala modificada de disnea (mMRC) [Sede web]. [Acceso 19 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.1aria.com/images/imagenes_subidas/12
98. Castellanos-Olivares A, Gustavo Sánchez-Ruiz J, Gómez-Sánchez G, Salgado-Figueroa M. Prevalencia de comorbilidades en el paciente geriátrico y pronóstico postoperatorio. *Rev Mex Anesthesiol*. 2017;40:S103–5.
99. Aramburu A, Arostegui I, Moraza J, Barrio I, Aburto M, García-Loizaga A, et al. COPD classification models and mortality prediction capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:605–13.
100. Tiew PY, Koh MS, Ong TH, Loo CM, Lapperre TS. Impact of comorbidities on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations in Singapore. *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society (ERS); 2015;46(S59):PA4577.
101. Iglesias Ollerosa M, Fernández Fernández F, García Rodríguez J. La exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Integr*. 2001;38(9):398–403.
102. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. *Estudio ECCO*. *Rev Clin Esp*. 2010;210(3):101–8.
103. Laforest L, Roche N, Devouassoux G, Belhassen M, Chouaid C, Ginoux M, et al. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: A population-based cohort study. *Respir Med*. 2016;117:33–9.
104. Llauger Roselló MA, Pou MA, Domínguez L, Freixas M, Valverde P, Valero C. Atención a la EPOC en el abordaje al paciente crónico en atención primaria. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(11):561–70.
105. Cabedo VR, Garcés CR. ¿Es útil la prueba de la marcha durante 6 min en Atención Primaria? *Semergen*. 2010;36(5):259–65.
106. Echave-Sustaeta JM, Comeche Casanova L, Cosio BG, Soler-Cataluña JJ os., Garcia-Lujan R, Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1307–14.
107. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Voulgaraki O, Mitrouska I, Chrysafakis G, Samiou M, et al. Is there any correlation between the ATS, BTS, ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions? *Respir Med*. 2004;98(2):178–83.

108. Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: Efram Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1002–7.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer en primer lugar a mi tutor, el Dr. Carlos Antonio Amado Diago, por su ayuda y orientación en la realización de este Trabajo de Fin de Grado. Me siento muy afortunada de haber colaborado con él durante la etapa final de la carrera. Siempre ha estado dispuesto a dedicarme su tiempo y enseñarme, incluso en tiempos de pandemia de Covid-19.

Gracias a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por haberme permitido formarme con grandes profesionales.

A mis amigos, amigas y Gerardo. Gracias por las tardes de desahogo después de los exámenes, por los consejos, por las experiencias vividas. Pero sobre todo, gracias por vuestra amistad. El camino para llegar a este momento, ha sido largo, pero gracias a ustedes, muy satisfactorio.

Y por último, a toda mi familia, por ser mi apoyo incondicional estos seis años. Por haberme enseñado siempre que uno consigue lo que se propone, y haberme dado las fuerzas para seguir y no rendirme.